

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. J.-C. Tonn

Validierung von Aktivationsmustern
in der funktionellen Magnetresonanztomographie durch
direkte elektrokortikale Stimulation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Patrick Meier
aus
Göttingen
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J.-C. Tonn

Mitberichterstatter: PD Dr. K. Jahn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. J. Ilmberger

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

Meinen Eltern
Danke für eure Liebe und Unterstützung

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn für die Überlassung des Themas und die äußerst wertvolle Hilfestellung bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. Josef Ilmberger danke ich für seine freundliche und geduldige Betreuung, seine konstruktive Unterstützung sowie die kritische Durchsicht der Arbeit.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr. Maximilian Ruge für den stets engagierten und produktiven Einsatz bei der strukturierten Konzeption dieser Arbeit. Herrn Dr. Gunther Fesl danke ich für die nutzbringenden Ratschläge bei der Ausarbeitung der Studiendaten, Herrn Prof. Dr. Hartmut Brückmann danke ich für die Möglichkeit, die funktionellen Messungen in seiner Abteilung durchzuführen.

Ferner danke ich den Mitarbeitern der Projektgruppe „funktionelle Magnetresonanztomographie und intraoperative Neuronavigation“, Herrn Dr. Bernhard Braun, Herrn Dr. Patrick Havel und Frau Dr. Sabine Rau, für die Hilfe bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen.

Den Mitarbeitern und Kollegen der Neurochirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern, möchte ich besonders für die freundliche sowie geduldige Zusammenarbeit und Hilfestellung auch über den operativen Ablauf hinaus danken. Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Neuroradiologie für die freundschaftliche Teamarbeit im Rahmen der funktionellen Messungen bedanken.

Hochachtungsvoll danke ich den Patienten, welche sich für die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie zur Verfügung stellten und sich zur Veröffentlichung ihrer Daten bereit erklären konnten.

Meinen Eltern danke ich für den uneingeschränkten und fortwährenden Beistand im Verlaufe meiner Ausbildung sowie deren Liebe und Zuwendung, der ich alles verdanke.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Anatomie	8
1.1.1 Der Motorkortex	9
1.1.2 Der Sprachkortex	10
1.2 Grundlagen der fMRT	12
1.2.1 Der BOLD-Effekt	12
1.2.2 Das experimentelle Design in der fMRT	13
1.3 fMRT-Untersuchungen zur Motorik und Sprache	13
1.4 Ziel der vorliegenden Arbeit	17
2. Methodik	18
2.1 Patienten	18
2.2 Paradigma	23
2.2.1 Motorik	23
2.2.2 Sprache	24
2.3 fMRT-Messung	25
2.4 Auswertung der fMRT-Daten	27
2.5 Fusionierung	28
2.6 Intraoperatives Mapping	29
2.6.1 Lagerung	29
2.6.2 Registrierung	30
2.6.3 Stimulation	31
2.7 Auswertung	33
2.7.1 Feste Schwellenwerte	33
2.7.2 Verschiedene Schwellenwerte	34
2.7.3 Auswertung der t-Werte	35
3. Ergebnisse	38
3.1 Beschreibung des Studienkollektivs	38
3.2 Feste Schwellenwerte	39
3.3 Patientenbeschreibung der differenzierten Validierung	40
3.3.1 Motorik	40
3.3.2 Sprache	45
3.4 Verschiedene Schwellenwerte	50

3.4.1	Motorik	51
3.4.2	Sprache	53
3.5	t-Werte der Kortexpunkte	56
3.5.1	Motorik	56
3.5.2	Sprache	60
4.	Diskussion	66
4.1	Bewertung der Studiendaten	66
4.2	Fehlerquellen der fMRT und ihrer Validierung	69
4.3	Konklusion	73
5.	Zusammenfassung	74
6.	Literaturverzeichnis	75
7.	Anhang	79
7.1	Tabellenverzeichnis	79
7.2	Abbildungsverzeichnis	80

1. Einleitung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt eine vergleichsweise junge Methode zur Lokalisation unterschiedlichster Hirnfunktionen dar. Da es sich um ein nicht invasives Verfahren handelt, hat es sich schnell in verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen etabliert.

Ein Thema gegenwärtiger fMRT-Untersuchungen ist der Einsatz bei der Planung von neurochirurgischen Operationen. Bei der Behandlung von z. B. höhergradigen, hirn-eigenen Tumoren stellt die chirurgische Tumoresektion eine der wenigen lebens-verlängernden Maßnahmen dar. Dabei nimmt, bis zu einem gewissen Punkt, die Überlebenszeit der Patienten mit dem Grad der erreichten Tumoresektion zu. Die Zielsetzung solcher Operationen ist folglich eine maximale Tumoresektion bei gleichzeitigem größtmöglichem Erhalt der basalen Hirnleistungen.

Der Goldstandard zur Darstellung funktioneller Hirnkortexareale ist bislang die direkte elektrokortikale Stimulation (DECS). Dabei werden nach Öffnen des Hirn-schädels Kortexareale direkt mittels eines Niedrigstromimpulses stimuliert. Diese Stimulation führt dann entweder zu einer Exzitation oder Inhibition kortikaler Neurone. Folgen können, je nach Ort und Funktion des stimulierten Hirnareals, die Provokation einer Extremitätenbewegung oder eine Blockade der Sprachproduktion sein. Anhand dieser Reaktionen ist es z. B. möglich, Kortexareale, die an der Sprachproduktion beteiligt sind, zu identifizieren bzw. von anderen ohne Sprach-funktion zu unterscheiden. Vor allem aufgrund seiner Zuverlässigkeit hat sich dieses Verfahren trotz seiner Invasivität als Goldstandard in der neurochirurgischen Resektionsplanung durchgesetzt. In den letzten Jahren spielen jedoch auch zu-nehmend alternative, nicht invasive Verfahren eine Rolle.

Viele Studien haben sich bereits mit der Frage nach der Reliabilität von fMRT-Daten beschäftigt. Letztlich entscheidend für einen routinemäßigen klinischen Einsatz der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) ist jedoch auch die Validität dieses Verfahrens. Zwar wurden auch zu diesem Thema vermehrt Daten in den letzten Jahren publiziert, doch zeigen die überschaubare Anzahl der Publikationen als auch die sehr unterschiedlichen Ergebnisse die besondere Komplexität dieser Untersuchungen.

In dieser Arbeit wurden Daten der fMRT sowohl für Sprach- als auch für Motorikaufgaben mit der DECS verglichen. Einleitend werden die kortikalen Lokalisationen der hier untersuchten Hirnleistungen dargestellt. Die Grundlagen der fMRT werden im zweiten Teil skizziert. Im Anschluss daran erfolgt eine Übersicht der Veröffentlichungen zum Thema der fMRT von Sprach- und Motorikaufgaben. Den Abschluss des ersten Kapitels bildet eine kurze Beschreibung über die Zielsetzung dieser Arbeit.

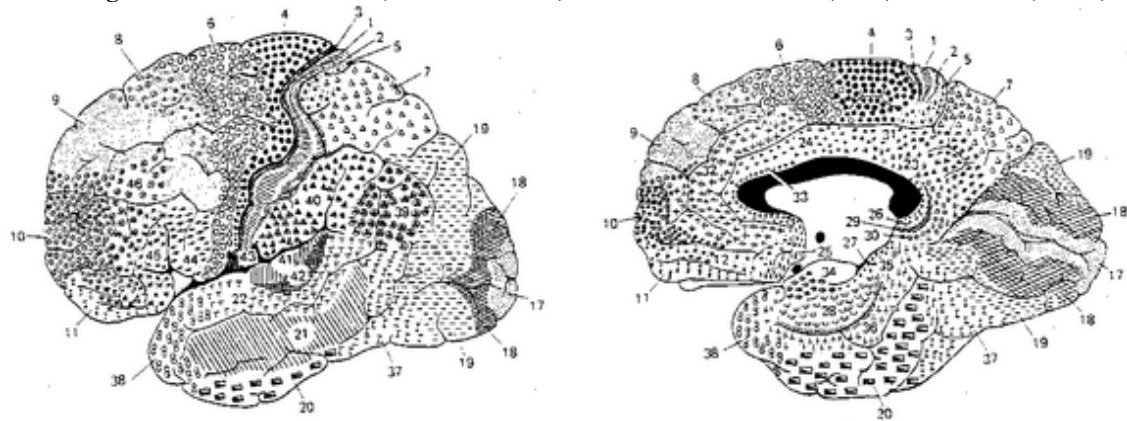
1.1 Anatomie

Das menschliche Gehirn besteht aus zwei Hälften, den Hirnhemisphären. Diese sind in verschiedene Hirnlappen unterteilt. Die Zentralfurche [lat. Sulcus centralis] bildet die Grenze zwischen dem Frontal- und dem Parietallappen. In der sich vor der Zentralfurche befindlichen Hirnwindung liegt der Ursprung der motorischen Nervenfasern. Die Nervenfasernkerne für die Oberflächensensibilität liegen hingegen auf dem Gyrus postcentralis hinter der Zentralfurche. Beide Hirnwindungen bilden zusammen den Rolandischen Kortex. Die Nervenfasernkerne des Rolandischen Kortexes einer Hirnhemisphäre sind dabei jeweils für die Empfindungen bzw. Bewegungen der kontralateralen, also gegenseitigen Körperhälfte verantwortlich.

Nicht nur in Bezug auf die hemisphärische Gliederung unterscheidet sich die kortikale Sprachlokalisation maßgeblich von der des Rolandischen Kortexes. Wie im Folgenden beschrieben wird, ist das Sprachsystem nicht auf bestimmte anatomische Strukturen begrenzt. Vielmehr besitzt das menschliche Gehirn verschiedene, architektonisch unabhängig voneinander lokalisierte Sprachareale. Diese Gliederung sowie die damit verbundene Schwierigkeit im Verständnis des menschlichen Sprachsystems wird nachfolgend veranschaulicht.

Zur besseren Übersicht werden die im Weiteren erwähnten Kortexareale entsprechend der Brodmann-Einteilung (1909) beschrieben (Abbildung 1.1).

Abbildung 1.1: Brodmann-Areale (Brodmann 1909) mit Ansicht von lateral (links) und medial (rechts)



1.1.1 Der Motorkortex

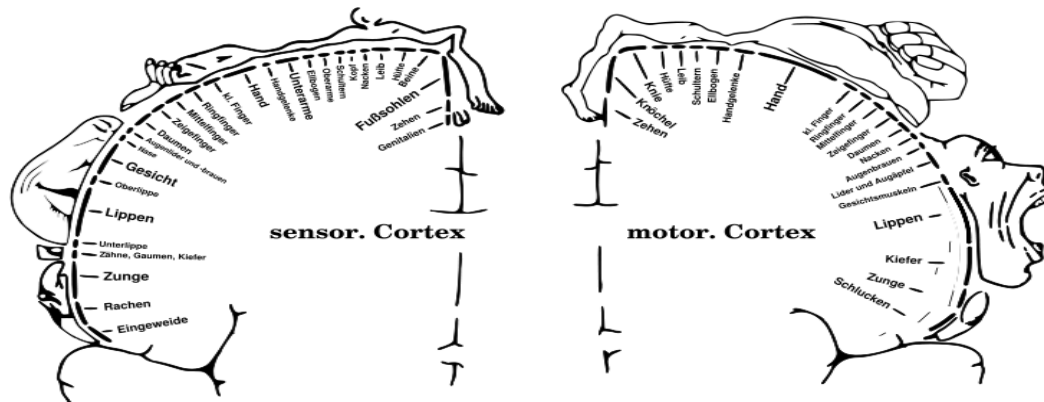
Die Darstellung des motorischen Systems beschränkt sich hier auf die Beschreibung des primär motorischen Kortexes und damit den Gyrus precentralis. Andere Teile des motorischen Systems wurden in dieser Studie nicht untersucht, da diese zum Teil komplexere Handlungsabläufe kodieren und somit andere Untersuchungsabläufe erfordern.

Die somatotopie Gliederung des Rolandischen Kortexes wurde erstmals in Form des Homunculus (Abbildung 1.2) durch Penfield and Boldrey (1937) beschrieben. Durch diese Untersuchungen konnte Penfield damals zeigen, dass jede Körperregion durch einen entsprechenden Bereich auf dem Rolandischen Kortex repräsentiert ist. Auffällig ist dabei, dass Körperbereiche, die ein hohes Maß an feinmotorischen Fähigkeiten erfordern, über eine größere kortikale Ausdehnung verfügen als Körperbereiche, die nur grobmotorische Bewegungen kodieren. Dies gilt auch für die Sensorik des Gyrus postcentralis.

Der Gyrus precentralis entspricht in seiner gesamten Ausdehnung dem Brodmann-Areal 4. Obwohl die ebenfalls somatotop gegliederten Brodmann-Areale 6 und 8 zu einem gewissen Teil auch aus primär motorischen Nervenfasern bestehen, sind diese Areale aufgrund ihrer eher interagierenden Tätigkeit mit dem Gyrus precentralis als prämotorische Rindenfelder zu bezeichnen. Auch die Abgrenzung zwischen motorischem und sensorischem Kortex ist nicht so deutlich, wie es die makroskopischen Strukturen der Gyri und Sulci vermuten lassen würden (Penfield and Boldrey 1937). Trotz dieser Einschränkungen hat die ursprüngliche Vorstellung

über die somatotopische Gliederung des Rolandischen Kortexes auch gegenwärtig Bestand.

Abbildung 1.2: Homunculus nach Penfield (Love and Webb 1992)



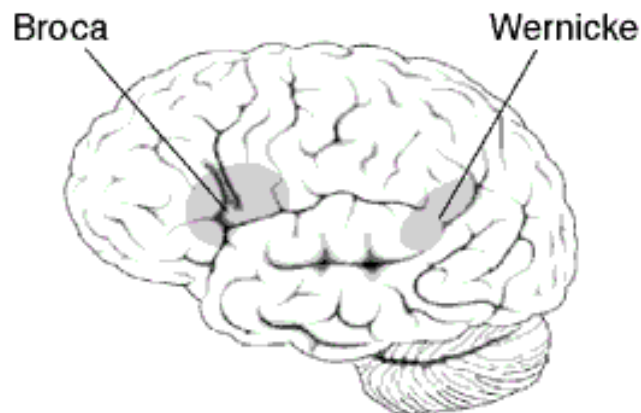
1.1.2 Der Sprachkortex

Im Unterschied zum Motorkortex ist das System der kortikalen Sprachproduktion und -rezeption bis heute nicht endgültig verstanden. Vereinfacht lässt sich jedoch sagen, dass meist nur eine Hirnhälfte, die definitionsgemäß dominante Hemisphäre, grundlegend mit der Sprachproduktion assoziiert ist. Bei Rechtshändern ist dies fast ausschließlich die linke Hirnhälfte, wohingegen die Sprachproduktion bei Linkshändern sowohl rechtshemisphärisch, linkshemisphärisch als auch bilateral lokalisiert sein kann. Seit den Beschreibungen von Broca (1861) und Wernicke (1874) waren es zwei bestimmte Kortexareale, denen die Sprachfunktion zugeordnet wurde (Abbildung 1.3). Das Broca-Areal, welches die Partis triangularis (Brodmann-Areal 45) und opercularis (Brodmann-Areal 44) des Gyrus frontalis inferior zusammenfasst, gilt seitdem als motorisches Sprachzentrum. Demgegenüber beschrieb Wernicke ein Areal im dorsalen Teil des Gyrus temporalis superior (Brodmann-Areale 22 und 42), welches er als sensorisches Sprachzentrum bezeichnete. Sowohl Broca als auch Wernicke beschrieben Sprachstörungen an Patienten, welche sie nach Obduktion dieser makroskopisch sichtbaren Läsionen zuordneten. Die Terminologie vom motorischen und sensorischen Sprachzentrum stützte sich also auf die jeweiligen Funktionsverluste bestimmter Hirnläsionen. Sowohl die Erkenntnis, dass insbesondere die Satzbildung im Broca-Areal geschieht und dass dem Wernicke-

Areal eine große Rolle bei der Sprachrezeption zukommt, hat, wenn auch in relativierter Form, heute noch Bestand. Nach Einführung der DECS durch Otfried Foerster (1873–1941) und dessen Anwendung in tierexperimentellen Motorkortexstimulationen führte die Weiterentwicklung des Verfahrens durch Wilder G. Penfield (1891–1976) zu der Vermutung, dass auch beim Menschen weitaus mehr Bereiche an der Sprachbildung beteiligt sind, als bis dahin angenommen. Später evozierten Ojemann et al. (1989) Sprachstörungen durch DECS verschiedenster Stellen des menschlichen Temporal- und Frontallappens, wodurch sie eine eher mosaikartige, kortikale Verteilung der Sprachfunktion zeigen konnten. Heute ist bekannt, dass neben den Bereichen zur Steuerung der an der Sprachbildung beteiligten Muskeln auch subkortikale Nervenfasern und Kortexbereiche wie der Gyrus angularis entscheidend am Schaltkreis des Sprachsystems beteiligt sind.

Gleichwohl einige Funktionen menschlicher Hirnareale bereits nachhaltig beschrieben wurden, besteht doch eine große interindividuelle Variabilität. Zusätzlich kommt es bei pathologischen Veränderungen im Gehirn zum Teil zu erheblichen Lageabweichungen funktioneller Hirnareale, verglichen mit einem gesunden Gehirn. Aus diesem Grunde ist die Notwendigkeit einer Methode, die valide funktionelle Kortexareale bei der neurochirurgischen Tumorresektion identifiziert, unbestritten.

Abbildung 1.3: Broca- und Wernicke-Areal (Kandel et al. 2000)



1.2 Grundlagen der fMRT

Nachfolgend werden die biophysikalischen Grundlagen zur Methode der funktionellen Kernspintomographie beschrieben. Im Anschluss erfolgt die Darstellung des Block-Designs, dem hier verwendeten Versuchsmuster.

1.2.1 Der BOLD-Effekt

Die fMRT dient der Darstellung einer durch bestimmte Aufgaben provozierten, lokal erhöhten Hirnaktivität. Zur Aktivierung dieser Kortexareale führen Probanden gewisse Aufgaben, die Paradigmen, während einer Kernspinuntersuchung durch. Die so aktivierten Hirnareale können indirekt, anhand einer regionalen Durchblutungszunahme mit Hilfe des Kernspintomographen sichtbar gemacht werden. So führt z.B. die Bewegung einer Hand zu einer erhöhten regionalen Hirnaktivität und damit zu einer erhöhten Durchblutung in der für die Handmotorik zuständigen Hirnregion. Gemessen wird jedoch nicht die Durchblutung, sondern das Verhältnis zwischen oxigeniertem, also des mit Sauerstoff beladenem, und desoxigeniertem Hämoglobin. Durch eine erhöhte neuronale Aktivität steigt mit der Durchblutung auch das regionale Sauerstoffangebot. Nachdem der Sauerstoff jedoch nicht im selben Ausmaß verbraucht wird, wie durch die zunehmende Durchblutung angeboten wird, verschiebt sich das Verhältnis zwischen oxigeniertem und desoxigeniertem Hämoglobin zugunsten des oxigenierten Hämoglobins. Im Gegensatz zum diamagnetisch oxigenierten Hämoglobin besitzt desoxigeniertes Hämoglobin paramagnetische Eigenschaften. Dieser Paramagnetismus verursacht Magnetfeldinhomogenitäten im Gewebe und führt in der Umgebung von Gefäßen zu einem lokalen Magnetfeldgradienten. Die Abnahme der Magnetfeldinhomogenitäten kann dann im Rahmen einer MRT-Messung über eine T2*-gewichtete EPI-Sequenz (Echo Planar Imaging) sichtbar gemacht werden. Dieser als BOLD-Effekt (Blood Oxygenation Level Dependent) bezeichnete Mechanismus wurde erstmals durch Ogawa et al. (1990) beschrieben.

1.2.2 Das experimentelle Design in der fMRT

Die Versuche im Rahmen dieser Arbeit wurden im sogenannten Block-Design durchgeführt. Ein Paradigma besteht dabei aus mehreren sich wiederholenden, aktiven Phasen und Kontrollphasen. In den aktiven Phasen werden bestimmte Aufgaben ausgeführt, während in den Kontrollphasen keine bzw. je nach Untersuchung nur Bestandteile der aktiven Phasen durchgeführt werden. Bei der Durchführung eines Paradigmas sind Hirnbereiche aktiviert, welche dann mit Hilfe des BOLD-Effekts dargestellt werden. Da die regionale Hirndurchblutung während einer aktiven Phase lediglich um 0,5–5 % (Bandettini et al. 1992) in Relation zur übrigen Hirndurchblutung steigt, sind die Signalunterschiede in der fMRT entsprechend gering. Um möglichst wenig Artefakte und damit ein hinreichend gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhalten, müssen entsprechend viele fMRT-Bilder aufgenommen werden. Durch Summation aller Scans¹ kann dann der Signalanteil erhöht werden. Im Fall der vorliegenden Arbeit wurde eine Bedingung, also die jeweils aktive Phase oder Kontrollphase eines Paradigmas, 20 sec lang ausgeführt, während das Gehirn mehrmals vom Magnetresonanztomographen gescannt wurde. Später wurden jeweils die aktiven Phasen und die Kontrollphasen von zwei fMRT-Durchgängen zusammengefasst. Durch Subtrahieren der zusammengefassten Blöcke voneinander, also der Summe aller Kontrollbedingungen von der Summe aller aktiven Bedingungen, erhielt man dann die fMRT-Daten in Form von sogenannten Aktivierungskontrasten. Diese Aktivierungskontraste stellten im Idealfall nur die Kortexareale dar, deren Neurone während der aktiven Phase einer Aufgabe erregt waren.

1.3 fMRT-Untersuchungen zur Motorik und Sprache

Im folgenden Abschnitt wird der Forschungsstand der fMRT in Bezug auf die in dieser Studie untersuchten Hirnleistungen beleuchtet. Zu Anfang werden kurz einige Publikationen zur Reliabilität vorgestellt, bevor dann auf die Validität von fMRT-Daten eingegangen wird.

¹ Ein Scan entspricht einem Bildstapel-Durchlauf und beschreibt die Messung von 32 hintereinander aufgenommenen axialen Hirnschichten.

Die Reliabilität bewertet ein Verfahren, indem es die mittels dieses Verfahrens produzierten Ergebnisse auf deren Wiederholbarkeit hin untersucht. Diese Reliabilität lässt sich am einfachsten mit der Test-Retest-Reliabilität quantifizieren. Durch den Vergleich mehrerer Messungen lässt sich z. B. anhand eines Koeffizienten eine Aussage über die Konstanz eines Messergebnisses treffen. Nachdem die Definition motorischer Untersuchungen leichter als die anderer funktioneller Untersuchungen ist, stand bislang häufig der Motorkortex im Fokus der fMRT-Reliabilitätsstudien. Ungeachtet der eingeschränkten Vergleichbarkeit dieser Studien aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Reliabilitätsmaße, unterschiedlicher Messhäufigkeiten und teilweise divergierender Aufgabenstellungen, konnten im Vergleich zu beispielsweise kognitiven Aufgaben die höchsten Reliabilitäten in Wiederholungsmessungen des Motorkortexes beschrieben werden. So berichteten Yetkin et al. (1996) über eine Reproduzierbarkeit der fMRT-Aktivierungen aus motorischen und sensorischen Aufgaben von 54–59 %, Mattay et al. (1996) errechneten in ihrem Kollektiv sogar eine Reproduzierbarkeit von bis zu 70 %, und in einer aktuellen Studie beschreiben Havel et al. (2006) eine Reliabilität von bis zu 78 % für das motorische Handareal.

Durch die eingangs ausgeführte Komplexität des menschlichen Sprachsystems erklärt sich die weitaus schwieriger durchzuführende Untersuchung der Sprachleistung. Im Vergleich zur Motorik ist die Frage nach der Art der Aufgabe noch entscheidender. So muss zwischen der reinen Sprache und sprachassoziierten Leistungen wie z. B. der Sprechmotorik unterschieden werden. Dies mag u. a. auch ein Grund für die geringe Reliabilität von Sprachstudien sein. Brannen et al. (2001) ermittelten in ihren Untersuchungen eine mittlere Reliabilität von 37 % bei einer Generierungsaufgabe, wohingegen Fernandez et al. (2003) ebenfalls für eine Generierungsaufgabe von einem mittleren Reliabilitätskoeffizienten von immerhin 49 % berichteten.

Noch wesentlicher als die Reliabilität, oder auch Zuverlässigkeit einer Untersuchung, ist die Validität und somit die Gültigkeit dieser Untersuchung. Dabei soll überprüft werden, inwieweit die fMRT die Hirnleistungen lokalisiert, die im Sinne der Aufgabenstellung auch erfasst werden sollen. Wird also das gemessen, was gemessen werden soll? Hierzu wurden fMRT-Aktivierungen mit dem Goldstandard der DECS validiert. Wie bei Berechnung der fMRT-Reliabilität wurde auch hier vorrangig der

Rolandische Kortex untersucht (Majos et al. 2005; Yousry et al. 1995; Jack et al. 1994).

Frühe Studien versuchten den Gyrus precentralis mit beiden Methoden zu identifizieren. So beschrieben Mueller et al. (1996) übereinstimmende Ergebnisse bei dem Versuch, den Gyrus precentralis mit der fMRT und der DECS aufzufinden. Auch Pujol et al. (1998) konnten die jeweils mittels fMRT bestimmte Lokalisation des Rolandischen Kortex an allen ihrer 22 untersuchten Patienten mit Hilfe der DECS bestätigen. Roux et al. (2001) zeigten hingegen bei 4 von insgesamt 32 Patienten divergierende Resultate bei der Lokalisation der Motorkortizes mit den beiden Methoden.

Andere Studien berechneten zusätzlich die Entfernungen zwischen dem durch die fMRT bestimmten und dem tatsächlich mittels DECS identifizierten motorischen Handareal, gaben dabei jedoch nur die Sensitivität der fMRT an. Lehericy et al. (2000) beschrieben, dass bei 26 Patienten 92 % der fMRT-Aktivierungen in einem Umkreis bis zu 1 cm zu dem mittels DECS identifizierten Kortexarealen lagen. Eine weitere Möglichkeit, die Methoden zu vergleichen, ist die direkte Bestimmung der Entfernungen zwischen sogenannten „Epizentren“ der fMRT-Aktivierungen einerseits und den mittels DECS herausgestellten funktionell aktiven Kortexpunkten andererseits. Diese als „Epizentren“ beschriebenen Punkte reflektierten mutmaßlich den errechneten Mittelpunkt einer funktionellen Aktivierung. Dabei errechneten Beisteiner et al. (2000) Entfernungen von 5–7 mm zwischen den „Epizentren“ der fMRT-Aktivierungen einerseits und den korrespondierenden Punkten der DECS andererseits. Roux et al. (1999) gaben hingegen Entfernungen von 0–14 mm (Median 7,4 mm) zwischen den Maxima der fMRT-Aktivitäten und den Punkten der DECS an. Krings et al. (2002) entwarfen verschiedene Kategorien, nach denen sie die berechneten Entfernungen in überlagernd (bis 1 cm), benachbart (bis 2 cm) und gegensätzlich (über 2 cm) einteilten. Hier konnten sie an 22 untersuchten Patienten bei 12 Patienten überlagernde Ergebnisse und bei 6 benachbarte Resultate zeigen. Roessler et al. (2005) untersuchten mit einem 3 Tesla-Magnetresonanztomographen für ihr Patientenkollektiv Sensitivität und Spezifität und gaben diese mit jeweils 100 % bei einem Umkreis von bis zu 1 cm Toleranz an.

Eine Validierung der mittels fMRT bestimmten Sprachareale wurde bislang nur von wenigen Arbeitsgruppen durchgeführt. Wie bereits erwähnt, ist dabei die Wahl der Sprachaufgabe ausschlaggebend. Dabei sollten Aufgaben entwickelt werden, welche

all die Kortexareale aktivieren, die für die menschliche Sprachleistung notwendig sind. Andererseits soll eine Aktivierung der Hirnregionen vermieden werden, die zwar mit einer Sprachleistung assoziiert sind, deren Ausfall jedoch keine Sprachstörungen nach sich zieht. So reichen die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Identifizierung funktionell relevanter Sprachareale vom Benennen einfacher Strichzeichnungen über das Generieren von Worten zu bestimmten Anfangsbuchstaben bis hin zum einfachen Anhören von vorgelesenen Texten. FitzGerald et al. (1997) haben bei 13 Patienten 5 verschiedene Sprachaufgaben getestet und die Summe der dadurch in der fMRT aktivierten Areale mittels DECS validiert. Die Aufgaben teilten sie in 2 visuelle (Worte lesen und das Generieren von neuen Worten zu den gelesenen) und 3 auditive (hören von gelesenen Worten, das Generieren von neuen Worten zu den gehörten Worten und letztlich das Zuhören von einem vorgelesenen Text) ein. Auch bei dieser Studie wurden die Entfernungen zwischen den „Epizentren“ der funktionellen MRT-Aktivität und den mittels DECS detektierten sprachrelevanten Kortexpunkten ausgewertet. Und auch hier teilten die Autoren diese in Kategorien zwischen aneinander liegend und 2 cm entfernt ein, wobei sie nur Areale verglichen, die sie mittels fMRT als aktiviert einstufen. Für die Summe aus allen Patienten und Aufgaben ermittelten sie Sensitivitäten von 81–92 % und Spezifitäten von 54–0 %. Patientenindividuell schwankten diese Sensitivitäten allerdings von 0–100 %. Auch Rutten et al. (2002) untersuchten Sprachareale mit der fMRT und der DECS. Bei 13 Patienten validierten sie jedoch nur fMRT-aktivierte Areale mittels DECS. Wie in der vorliegenden Studie, wurden die Ergebnisse der DECS dann mit den fMRT-Aktivierungen bei verschiedenen statistischen Schwellenwerten verglichen. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit galt bei Rutten et al. (2002) ein fMRT-aktiviertes Areal nur dann als richtig positiv, wenn es in einer Entfernung von unter 6,5 mm zu einem mit einer Sprachreaktion assoziierten Kortexpunkt unter DECS lag. Die bestmögliche Sensitivität/Spezifität für das Gesamtkollektiv gab er mit 92/61 % bei einem Schwellenwert von $t = 3,5$ an. Pouratian et al. (2002) untersuchten ebenfalls anhand von 5 verschiedenen Sprachaufgaben ein Kollektiv von 10 Patienten, die an Gefäßmalformationen litten, mit einem 3 Tesla Gerät. Auch in ihrer Studie wurden Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen, zuvor festgelegten Kriterien untersucht. Die Autoren änderten dabei einerseits den Radius des als aktiviert geltenden Kortexareals nach DECS und andererseits das Überlagerungskriterium der beiden Methoden zwischen

überlagernd und angrenzend. Letztlich gaben sie die errechneten Prozentzahlen jeweils für die Aufgaben einzeln und sogar für die verschiedenen Hirnlappen an. Zusammengefasst, errechneten die Autoren eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 66,7 % für die Sprachausdruck-Aufgaben im Bereich des Frontallappens und eine Sensitivität von 96,2 % bei einer Spezifität von 69,8 % für die Sprachverständnis-Aufgaben sowohl im Temporal- als auch im Parietallappen. Ähnlich zur vorliegenden Arbeit, betrachteten Roux et al. (2003) anhand der Sprachaufgaben „Benennen“, „Generieren“ und aus deren Kombination 26 Patienten und untersuchten jede Aufgabe bei 2 unterschiedlichen Schwellenwerten. Daraus errechneten sie Sensitivitäten bis zu 66 % und Spezifitäten bis zu 98 %. Entsprechend der vorliegenden Arbeit, galten auch bei diesen Autoren Kortexareale bis zu einem Umkreis von maximal 1 cm um eine fMRT-Aktivierung als funktionell aktiv.

1.4 Ziel der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Gültigkeit von fMRT-Daten beurteilt werden. Dabei wurde die Validität der funktionellen Aktivierungen aus Motorik- und Sprachuntersuchungen sowohl patientenindividuell als auch gruppenspezifisch bewertet. Eine besonders differenzierte Auswertung erfolgte ferner durch die Darstellung der funktionellen Daten anhand unterschiedlicher repräsentativer Schwellenwerte. Die Beurteilung der fMRT-Validität war jedoch nicht das einzige Ziel dieser Arbeit. Es wurde vielmehr versucht, häufige Fehlerquellen von der Berechnung der fMRT-Daten bis zur endgültigen Validierung aufzudecken. Anhand einer unselektierten Darstellung der fMRT-Daten werden so Schwierigkeiten eben solcher Studien benannt und anhand der sogenannten „pitfalls“ abschließend diskutiert. Die Konklusion der Arbeit schließt mit einem Ausblick auf die Perspektiven der fMRT.

2. Methodik

Der folgende Methodikteil beginnt mit der Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs. Im Anschluss daran werden die verschiedenen Arbeitsschritte zur Bildung der fMRT-Daten abgehandelt. Nachdem die Überlagerung der funktionellen Areale mit der jeweiligen Patientenanatomie im Kapitel der Fusionierung dargestellt wird, folgt die detaillierte Beschreibung des operativen Vorgehens. Den Abschluss der Methoden bildet die Beschreibung der im Ergebnisteil angewandten Validierung.

2.1 Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden, von Oktober 2002 bis Juli 2005, insgesamt 27 Patienten anhand motorischer Aufgaben und 31 Patienten anhand von Sprachaufgaben mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie untersucht. 7 dieser Patienten führten sowohl Motorik- als auch Sprachaufgaben durch. Abhängig von dem jeweiligen geplanten Behandlungsverfahren, wurden die Patienten den Gruppen 2.1 „Motorik“ und 2.2 „Sprache“ zugeordnet. Der Gruppe „Motorik“ wurden die Patienten zugeordnet, bei denen eine intraoperative Motorkortexstimulation mittels DECS geplant war. Analog dazu wurden in der Gruppe „Sprache“ die Patienten zusammengefasst, bei denen intraoperativ Kortexareale stimuliert werden sollten, die möglicherweise mit einer Sprachfunktion assoziiert sein könnten. Die Händigkeit der Patienten wurde mit Hilfe des Edinburgh-Händigkeits-Fragebogen nach Oldfield (1971) erfasst.

Da die verschiedenen Auswertungsschritte bis zur endgültigen Validierung der fMRT-Daten aus unterschiedlichen Gründen zum Ausschluss einiger Patientendaten aus der Studie führten, wurden diese entsprechend der Ausschlusskriterien in Kategorien (Tab. 2.1 und 2.2) eingeteilt. Diese Einteilung soll die Problematik bei der Validierung von fMRT-Daten veranschaulichen und wird abschließend diskutiert.

Alle Patienten wurden über die Zielsetzung der Studie sowie die Risiken des Untersuchungsverfahrens aufgeklärt und konnten hierzu Fragen stellen, bevor sie schriftlich ihr Einverständnis gaben. Das Projekt wurde durch eine lokale Ethikkommission genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Eine Validierung der fMRT wurde in dieser Arbeit anhand der Daten von 12 Patienten (5 weibliche, 7 männliche, Durchschnittsalter 50,4 Jahre) der Gruppe „Motorik“ und weiteren 5 Patienten (3 weibliche, 2 männliche, Durchschnittsalter 33,2 Jahre) der Gruppe „Sprache“ durchgeführt (Tab. 2.1 und 2.2: Nr. 1–12 und Nr. 23–27). Diese Patienten wurden im Verlaufe der Studie operiert, da sie an konservativ nicht therapierbaren Erkrankungen (Metastasen n=1, Thalamus-Schmerzsyndrom n=1, Glioblastoma multiforme n=5, Astrozytom Grad II n=5, Astrozytom Grad III n=2, Oligoastrozytom Grad III n=1, Meningeom n=1, Cavernom n=1) litten.

Bei einigen dieser Patienten konnte während der intraoperativen DECS keine einzige motorische Reaktion provoziert werden (Tab. 2.1: Nr. 6–12). Damit lagen bei diesen Patienten keine Kortexareale mit motorischer Funktion zur Korrelation mit den fMRT-Daten vor. Eine Beurteilung dieser Daten konnte somit nur im Hinblick auf die Frage erfolgen, ob im Bereich dieser motorisch funktionslosen Kortexareale auch tatsächlich keine Aktivität in der fMRT vorlag. Eine differenziertere Auswertung, wie bei den übrigen Validierungsdaten geschehen, war aus diesem Grunde nicht möglich. Dennoch wurden diese Daten, um eine nachträgliche Patientenselektion zu vermeiden, bei der Berechnung der gruppenspezifischen Gesamtvalidität im Kapitel 3.2 „Feste Schwellenwerte“ mitberücksichtigt. Auch bei diesen 7 Patienten wurden Hirnläsionen in direkter Umgebung des Rolandischen Kortexes operiert, eine direkte Affektion der motorischen Hirnareale konnte jedoch anhand der DECS ausgeschlossen werden. Nachdem in diesen Fällen die funktionellen Areale außerhalb der Kraniotomiegrenzen lagen, konnte keine DECS dieser Hirnbereiche durchgeführt werden. Hier bestand gegenüber dem Interesse der vorliegenden Studie eine klare Priorität in der geringstmöglichen Traumatisierung der Patienten.

Im Verlauf der stationären Versorgung von 4 Patienten der Gruppe „Motorik“ und 11 Patienten der Gruppe „Sprache“ musste jeweils die Entscheidung zur Änderung des ursprünglich geplanten operativen Vorgehens gefällt werden, so dass bei diesen Patienten keine DECS durchgeführt werden konnte. Die im Vergleich zur Gruppe „Motorik“ höhere Anzahl veränderter OP-Vorgehen in der Gruppe „Sprache“ hing vor allem mit der häufig von den Patienten nicht erwünschten, für ein Sprachmonitoring jedoch erforderlichen Operation im Wachzustand zusammen. So konnte bei 4 Patienten (Tab. 2.2: Nr. 30, 32, 36 und 37) keine DECS der Sprachareale durchgeführt werden, da diese Patienten eine Vollnarkose für den gesamten Zeitraum der Operation wünschten. Bei insgesamt 4 Patienten (Tab. 2.1 und Tab. 2.2: Nr. 14, 15,

33 und 34) wurden die Daten der fMRT letztlich nur zur extraoperativen Diagnostik funktioneller Areale genutzt. Hierbei handelte es sich um Patienten, denen Elektroden im Bereich der funktionellen Areale implantiert werden sollten. Bei den übrigen Patienten der Kategorie „Keine DECS“ wurde aus verschiedenen Gründen keine elektrokorticale Stimulation durchgeführt, so dass die funktionellen Daten dieser Patienten ebenfalls nicht validiert werden konnten.

Eine Vielzahl der Patientendaten konnte außerdem nicht detailliert ausgewertet werden, da es im Verlauf der Untersuchungen zu technischen Problemen kam. So gab es innerhalb der Gruppe „Sprache“ häufig Artefakte der fMRT-Aktivierungen (Tab. 2.2: Nr. 44–48). Dies hing damit zusammen, dass die Patienten zur Durchführung eines der Sprachparadigmen eine Videobrille während der Kernspinnmessungen tragen mussten. Diese verursachte dann Artefakte im Bereich der funktionellen Bild-daten. In der Gruppe „Motorik“ waren Artefakte der fMRT deutlich seltener (Tab. 2.1: Nr. 21). Im Rahmen der Inbetriebnahme einer neuen Neuronavigationssoftware konnten die funktionellen Daten zweier Patienten nicht korrekt dargestellt werden (Tab. 2.1: Nr. 17 und 18). Ferner traten bei der DECS (Tab. 2.1: Nr. 19) und bei der Registrierung der Patienten intraoperativ (Tab. 2.2: Nr. 42 und 43) Fehler auf.

3 Patienten der Gruppe „Sprache“ konnten für die Untersuchungen in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden, da die hierzu erhobenen Daten unvollständig waren (Tab. 2.2: Nr. 49–51). Bei diesen Patienten wurden keine Screenshots der DECS-Punkte angefertigt, so dass in diesen Fällen die Lokalisationen der Kortexpunkte für eine Auswertung nicht vorlagen.

Tabelle 2.1: Patienten der Gruppe „Motorik“

Gruppe	Kategorie	Nr.	Geschlecht	Alter	Pathologie	Lokalisation	Hemisphäre	Händigkeit	Paradigma
Motorik	Differenzierte Validierung	1	w	37	Astro II	frontal	re.	R	Ha li.
		2	m	69	Metastase	frontoparietal	re.	R	HaFu li.
		3	m	58	ThSchmerz-S	Thalamus	re.	R	HaFu li.
		4	m	57	Re. GBM	parietal	li.	R	MuZu HaFu re.
		5	m	45	Re. GBM	frontal	li.	R	HaZu re.
	Validierung Feste Schwellenwerte	6	w	38	Re. Astro II	parietal	li.	L	HaFu re.
		7	m	33	Meningeom	parietal	li.	R	HaFu re.
		8	m	42	Re. GBM	parietooccipital	re.	R	HaFu li.
		9	m	65	GBM	frontoparietal	li.	R	Ha re.
		10	w	72	GBM	parietal	re.	R	Ha li.
		11	w	44	Re. Oligoastro III	parietal	re.	R	Ha li.
		12	w	44	Cavernom	parietal	re.	R	HaFu li.
	Keine DECS	13	w	31	AVM	frontal	li.	L	MuZu HaFu re. BenGen
		14	w	27	Epilepsie	frontoparietal	re.	R	HaFu li.
		15	m	63	ThSchmerz-S	Thalamus	re.	R	MuZu HaFu li.
		16	m	14	RF	parietal	li.	R	HaZu re. SemGen
	Technische Probleme	17	w	38	Astro III	frontal	re.	R	HaMu li.
		18	w	60	Metastase	parietal	li.	R	HaMu re.
		19	w	56	GBM	occipital	re.	L	Ha li.
		20	w	47	Oligoastro II	frontal	re.	L	HaMu li.
		21	w	36	Re. Astro II	parietal	li.	R	HaMu re.
		22	w	66	Oligodendro	parietooccipital	li.	R	Ha re.

w = weiblich; m = männlich; Nr. = Patientenummer; Astro II = Astrozytom (WHO Grad II); Astro III = Astrozytom (WHO Grad III); ThSchmerz-S = Thalamusschmerzsyndrom; Re. = Rezidiv; GBM = Glioblastoma multiforme; Oligoastro II = Oligoastrozytom (WHO Grad II); Oligoastro III = Oligoastrozytom (WHO Grad III); Oligodendro = Oligodendrogliom; malig. Gliom = malignes Gliom; RF = Raumforderung; AVM = Arteriovenöse Malformation; re. = rechtsseitig; li. = linksseitig; R = Rechtshänder; L = Linkshänder; HaZu = Hand_Zunge; HaMu = Hand_Mund; MuZu = Mund_Zunge; HaFu = Hand_Fuß; Ha = Hand; BenGen = Benennen_Generieren; Ben = Benennen; SemGen = Semantik_Generieren.

Tabelle 2.2: Patienten der Gruppe „Sprache“

Gruppe	Kategorie	Nr.	Geschlecht	Alter	Pathologie	Lokalisation	Hemisphäre	Händigkeit	Paradigma
Sprache	Differenzierte Validierung	23	w	29	Astro III	frontal	li.	R	BenGen
		24	w	51	Astro III	frontal	re.	L	BenGen
		25	w	20	Astro II	frontotemporal	li.	R	SemGen
		26	m	38	Astro II	temporal	li.	R	BenGen
		27	m	28	Astro II	frontal	li.	R	BenGen
	Keine DECS	28	w	27	Astro II	frontal	re.	R	BenGen
		29	w	39	Cavernom	Thalamus	re.	L	BenGen
		30	w	22	Metastase	parietal	li.	R	BenGen
		31	m	24	AVM	temporal	li.	R	BenGen
		32	w	27	Cavernom	frontal	li.	L	BenGen
		33	w	53	Epilepsie	temporal	li.	R	BenGen
		34	w	21	Epilepsie	temporal	li.	R	BenGen
		35	w	42	Astro II	frontal	li.	R	Ha re. Ben
		36	w	62	Astro II	frontoparietal	li.	R	HaZu re. BenGen
		37	m	26	Astro II	frontotemporal	li.	L	Ben
		38	w	45	AVM	parietal	li.	R	BenGen
	Technische Probleme	39	w	43	Astro II	temporal	li.	R	BenGen
		40	m	50	Astro II	temporal	li.	R	BenGen
		41	w	24	Gangliogliom	temporal	li.	L	SemGen
		42	m	59	Astro II	frontal	re.	R	BenGen
		43	m	57	Astro II	frontal	li.	R	HaZu re. BenGen
		44	w	37	Astro III	parietal	li.	R	BenGen
		45	m	46	GBM	temporal	re.	L	BenGen
		46	m	39	Re. Astro III	frontal	li.	R	Ben
		47	m	39	Astro II	frontal	li.	R	BenGen
		48	m	36	Re. Astro II	frontal	li.	R	BenGen
	Unvollständige Patientendaten	49	m	52	Astro II	frontal	li.	R	BenGen
		50	w	36	Astro III	temporal	li.	R	HaZu re. BenGen
		51	m	34	Re. Astro III	temporal	li.	R	HaZu re. BenGen

w = weiblich; m = männlich; Nr. = Patientennummer; Astro II = Astrozytom (WHO Grad II); Astro III = Astrozytom (WHO Grad III); ThSchmerz-S = Thalamusschmerzsyndrom; Re. = Rezidiv; GBM = Glioblastoma multiforme; Oligoastro II = Oligoastrozytom (WHO Grad II); Oligoastro III = Oligoastrozytom (WHO Grad III); Oligodendro = Oligodendrogliom; malig. Gliom = malignes Gliom; RF = Raumforderung; AVM = Arteriovenöse Malformation; re. = rechtsseitig; li. = linksseitig; R = Rechtshänder; L = Linkshänder; HaZu = Hand_Zunge; HaMu = Hand_Mund; MuZu = Mund_Zunge; HaFu = Hand_Fuß; Ha = Hand; BenGen = Benennen_Generieren; Ben = Benennen; SemGen = Semantik_Generieren.

2.2 Paradigma

Wie bereits beschrieben, wurden die Patienten in dieser Versuchsreihe anhand motorischer und sprachlicher Paradigmen untersucht. Patientenabhängig wurden jedoch verschiedene Teile des motorischen und sprachlichen Systems untersucht, weswegen diese Paradigmen wiederum aus unterschiedlichen Bedingungen zusammengesetzt wurden. Um zwischen Bedingung und Paradigma unterscheiden zu können, wurden die in Großbuchstaben geschriebenen Bedingungen in der folgenden Beschreibung in Schrägstriche gestellt (z. B. /HAND/), die Paradigmen hingegen von Anführungszeichen umschlossen (z. B. „Benennen_Generieren“).

Abhängig von den Hirnarealen, die bei den Patienten untersucht werden sollten, wurden die entsprechenden Paradigmen für die fMRT-Untersuchung ausgewählt. Diese Paradigmen wurden immer in Übereinstimmung mit einem Team aus einem Neurochirurgen, einem Neuroradiologen und einem Neurolinguisten bestimmt.

2.2.1 Motorik

Wie aus den vorausgehenden Tabellen hervorgeht, lagen zur funktionellen Untersuchung der motorischen Hirnrinde die Bedingungen /HAND/, /FUSS/, /ZUNGE/ und /MUND/ vor. Bei den nachfolgend ausgewerteten Patientendaten wurde jedoch lediglich das motorische Handareal untersucht, weswegen diese Aufgabe hier als einzige erklärt wird. Die übrigen Bedingungen können in der Arbeit von Havel et al. (2006) nachgelesen werden. Bei der Bedingung /HAND/ wurden die Patienten instruiert, die kontralateral zur erkrankten Hirnhemisphäre gelegene Extremität zu bewegen. Dabei sollten alle Finger einer Hand in den Fingergrundgelenken rhythmisch gebeugt und gestreckt werden, so dass sich die Fingerspitzen bei maximaler Beugstellung so nah wie möglich annähern, ohne sich dabei zu berühren. Eine sensorische Aktivierung des Hirnkortexes sollte somit weitestgehend vermieden werden. Die jeweilige Extremität wurde dabei so bequem wie möglich gelagert, um Bewegungen der übrigen Gelenke zu vermeiden. Während der Kontrollphasen (Bedingung /RUHE/) sollten die Patienten möglichst still liegen und keinerlei Bewegungen ausführen. Alle Aufgaben wurden synchron zu einem auditiv dargebotenen Stimulus (Kammerton a, 440Hz, Frequenz 0,67 Hz) durchgeführt.

Die motorischen Bedingungen wurden für die fMRT-Untersuchung zu verschiedenen Paradigmen zusammengeführt, wobei sich die aktiven Phasen in diesem Fall immer mit einer Kontrollphase abwechselten. Die aktiven Phasen konnten dabei, wie z. B. bei dem Paradigma „Hand_Fuss“, alternierend aus den Bedingungen /HAND/ und /FUSS/ bestehen. Es konnten aber auch Paradigmen aus der Wiederholung einer immer gleichen aktiven Bedingung gebildet werden (z. B. „Hand“).

2.2.2 Sprache

Zur Aktivierung kortikaler Sprachareale wurden in dieser Studie drei verschiedene Sprachaufgaben angewandt. Bei einem dieser Sprachparadigmen mit der Bezeichnung „Semantik_Generieren“ erfolgte die Reizdarbietung rein auditiv, wohingegen die Reizdarbietung bei den zwei weiteren Paradigmen „Benennen“ und „Benennen_Generieren“ visuell erfolgte.

Innerhalb der visuellen Sprachparadigmen wurden die aktiven Bedingungen /BENENNEN/ und /GENERIEREN/ von einer Kontrollbedingung /RUHE/ unterschieden. Während der aktiven Bedingungen dieser Sprachaufgaben wurden den Patienten verschiedene Bilder über eine Videobrille präsentiert. Diese Bilder konnten in die Kategorien „Tiere“, „Obst/Gemüse“ und „Werkzeuge/Haushaltsgegenstände“ unterteilt werden. Bei der Bedingung /BENENNEN/ sollten die Patienten diese über die Videobrille präsentierten Objekte laut benennen. Auch bei der Bedingung /GENERIEREN/ hatten die Patienten die Anweisung, die gezeigten Objekte laut zu benennen. Im direkten Anschluss daran sollte jedoch zusätzlich ein Substantiv mit demselben Anfangsbuchstaben wie das zuvor benannte Objekt generiert werden. Wie beim Benennen sollte auch beim Generieren das Substantiv laut ausgesprochen werden. Für die Bedingung /RUHE/ wurde den Patienten ein Muster verschiedener Graustufen über die Videobrille präsentiert. Dieses sollte mit geöffneten Augen ohne jegliche Äußerung betrachtet werden.

Aus Kombination dieser Bedingungen wurden die Paradigmen wie folgt gebildet. Das Paradigma „Benennen“ wurde aus den sich abwechselnden Bedingungen /BENENNEN/ und /RUHE/ gebildet. Bei dem Paradigma „Benennen_Generieren“ bestanden die aktiven Phasen abwechselnd aus der Bedingung /BENENNEN/ und der Bedingung /GENERIEREN/, welche jeweils durch die Bedingung /RUHE/ von-

einander getrennt wurden. Um den Patienten die Bedingung /GENERIEREN/ anzuzeigen, wurde am Ende der Bedingung /RUHE/ ein Pluszeichen in das Graustufenmuster eingeblendet. So sollte zusätzlich zur Benennleistung an die zu erfolgende Generierleistung erinnert werden.

Das auditive Sprachparadigma „Semantik_Generieren“ wurde aus der Bedingung /ASSOZIATION/ und der Kontrollbedingung /WASSER/ gebildet. Während der Assoziationsaufgabe wurde den Patienten eine Reihe von 5 Wörtern aufgezählt. Diese Wörter bezogen sich auf ein Substantiv, welches generiert werden musste und am Ende der 5-Wörter-Reihe laut ausgesprochen werden sollte. So sollte z. B. nach Aufzählung der Wörter „Bahnsteig–Schienen–Schaffner–Passagiere–Bahnhof“ das Wort „Zug“ genannt werden. Während der Bedingung /WASSER/ hörten die Patienten ein dem Rauschen fließenden Wassers nachempfundenes Geräusch. Das Rauschen des Wassers wurde mehrmals unterbrochen, wobei die Patienten instruiert wurden, nach jeder Unterbrechung das Wort „nichts“ zu sagen.

Die hier verwendeten Sprachaufgaben wurden zum Teil im Rahmen anderer Studien untersucht und publiziert (Rau et al. 2007).

2.3 fMRT-Messung

Vor Beginn einer funktionellen Messung wurde mit jedem Patienten das entsprechende Paradigma einmal vollständig außerhalb des MR-Tomographen durchgeführt. Damit waren die Aufgaben in jeder Messreihe bekannt; Lerneffekte sollten so während der Messung vermieden werden. Zur Reduktion des lauten Scannergeräusches während der Messungen trug jeder Patient einen Kopfhörer. Dieser diente neben der Kommunikation zwischen Patient und Untersucher auch der Übermittlung der auditiven Stimuli. Zur Darstellung der visuellen Stimuli, also der Bilder während der Benennaufgaben, trugen die Patienten zusätzlich eine kernspintaugliche Videobrille. Um Bewegungen der Patienten während der Messung zu vermeiden, sollten diese möglichst komfortabel liegen. Hierfür wurde den Patienten auf Wunsch eine Kniestütze zur Entlastung der Lendenwirbelsäule untergelegt. Außerdem wurden die Köpfe der Patienten mit gepolsterten Klemmen seitlich fixiert. Ein zusätzlich quer über die Stirn angebrachter Pflasterstreifen diente der Selbstkontrolle von Kopfbewegungen.

Die Messungen wurden mit einem NMR-Tomographen Siemens Vision 1,5 T mit einer zirkular polarisierten Standard-Kopfspule durchgeführt. Zur Lagebestimmung des Patientenkopfs im Scanner wurde zu Beginn eine sogenannte Localizer-Sequenz angefertigt. Mit dieser Sequenz wurde jeweils ein sagittales, coronales und axiales Schnittbild aufgenommen. Anhand dieser Schnittbilder konnte dann die Ausrichtung der zu messenden Hirnschichten geplant werden. Die Orientierung der Schichten wurde dabei parallel zu der Ebene zwischen der posterioren und anterioren Commissur angelegt und so verschoben, dass das gesamte Gehirn gemessen werden konnte. Die Messung einer Sitzung bestand aus zwei Durchgängen, in denen entweder ein und dasselbe Paradigma oder zwei verschiedene Paradigmen gemessen wurden. In einem Durchgang wurden bei den Sprachaufgaben 250 Scans und während der Motorikaufgaben 125 Scans aufgenommen. Während eines Scans, also eines aufgenommenen Schichtdurchlaufs, wurden 32 Hirnschichten vom Tomographen gemessen. Die ersten 5 Scans einer Messung wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Sie hatten während der Messung die Aufgabe, die T1-Sättigung, im Sinne einer Einschwingzeit, zu garantieren. Die Aufnahme der funktionellen Bilddaten erfolgte über eine T2*-gewichtete Echo-Planar-Sequenz mit den folgenden Parametern: Repetition Time (TR) = 0,6 ms; Echo Time (TE) = 60 ms; Flip Angle = 90°; Field of View (FoV) = 240 mm; Schichtdicke = 3,6 mm; Matrix = 32 x 64 x 64. Im Anschluss an die Messung der funktionellen Bilddaten wurde dann die Anatomie der Patienten mit einer hochauflösenden, sagittal orientierten MPRage-Sequenz aufgenommen. Die Parameter dieser MPRage-Aufnahmen wurden wie folgt festgelegt: Repetition Time (TR) = 11,4 ms; Echo Time (TE) = 4,4 ms; Flip Angle = 15°; Shift = 1,8 mm; 1 mm Schichtdicke bei einer Matrixgröße von 256 x 256.

Zur Darbietung der auditiven und der visuellen Stimuli wurde das Programm Presentation 0.6 (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA 94706) verwendet. Dieses Programm war auf einem Rechner außerhalb des MR-Raums installiert. Während der funktionellen Messung übermittelte dieses Programm einerseits die Stimuli zu den Paradigmen, andererseits wurden damit gleichzeitig Triggersignale an den Tomographen übermittelt. Diese Trigger synchronisierten die Hirnscans des Tomographen mit der Ton- oder Bildpräsentation der jeweiligen Paradigmen.

2.4 Auswertung der fMRT-Daten

Die mittels der fMRT erhobenen Daten wurden mit dem Softwarepaket SPM 99 (Matlab) statistisch ausgewertet. Nach Durchlaufen der im Folgenden beschriebenen Auswertungsschritte wurden damit statistical parametric maps (SPM) erzeugt. Diese SPMs reflektieren Wahrscheinlichkeiten einer durch ein Paradigma ausgelösten kortikalen Aktivität. Ein Volumenelement aus einer solchen SPM wird dabei als Voxel bezeichnet. Bei der Berechnung der SPMs wurde jedem Voxel ein t-Wert zugeordnet; je höher dieser t-Wert liegt, desto stärker ist die Signalintensität des Voxels. Die Summe aller über einer gewählten Schwelle liegenden Voxel stellen dann die im Weiteren verwendeten funktionellen Aktivierungen dar.

Im ersten Schritt der Auswertung wurde die Voxelgröße auf eine Kantenlänge von $3 \times 3,75$ mm festgelegt. Für die folgenden Berechnungen war es dann notwendig, einen Ursprung für die SPMs zu definieren. Dieser wurde auf den Schnittpunkt zwischen der Commissura anterior und der gedachten Verlängerung des Interhemisphärenspalts festgelegt.

Da es nicht möglich ist, vollkommen bewegungslos im Tomographen zu liegen, musste eine Bewegungskorrektur durchgeführt werden. Für diese Bewegungskorrektur wurde das erste Bild einer jeden Messung als Referenzbild ausgewählt. Alle weiteren Bilder einer Messung wurden dann durch Translation und Rotation mit dem ersten Bild in Deckung gebracht.

Anschließend wurde mittels eines sogenannten smoothing kernels eine Glättung durchgeführt. Bei dieser räumlichen Glättung wurden benachbarte Voxel miteinander verbunden. Dies führte über eine Abschwächung des hochfrequenten Rauschanteils zu einer Verstärkung des niedrigfrequenten Signalanteils und somit zu einer Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses.

Der letzte Arbeitsschritt zur Berechnung der SPMs bestand in der Erstellung des Block-Designs. Dafür wurden die EPI-Bilder einer Messung den jeweiligen aktiven Phasen und Kontrollphasen zugeordnet. Durch die Subtraktion aller Kontrollphasen-Bilder von den Bildern der aktiven Phasen konnten in der Folge die SPMs errechnet werden. Die Betrachtung der errechneten Daten geschah dann in Form eines Kontrasts. Dieser Kontrast stellte schwellenabhängig, das Kortexareal dar, welches während der Durchführung einer ausgewählten Bedingung aktiviert wurde. Dabei konnten unabhängig vom durchgeführten Paradigma einzelne oder mehrere

Bedingungen in Form eines Kontrasts abgebildet werden. Die zur Fusionierung und damit auch zur intraoperativen Darstellung verwandten Kontraste wurden wie auch zuvor die Paradigmenauswahl in einem neurochirurgisch/neuroradiologisch/neurolinguistischen Team festgelegt. Sowohl die Bedingung als auch der Schwellenwert eines jeden Kontrasts wurden immer patientenindividuell bestimmt. So konnte auch bei Patienten mit insgesamt hoher fMRT-Aktivität, sogenannten „starken Aktivierern“ (Seghier et al. 2008), ein Fokussieren der fMRT-Aktivierungen auf relevante Kortexareale gewährleistet werden. Hiermit sollte bei einer späteren Validierung die Anzahl falsch positiver Ergebnisse, von also Kortexarealen mit fMRT-Aktivität, jedoch ohne Sprach- oder Motorikfunktion, vermieden werden. Umgekehrt konnte durch das Anpassen der Schwellenwerte bei „schwachen Aktivierern“, also Patienten mit sehr niedrigem fMRT-Signal, die Anzahl falsch negativer Ergebnisse reduziert werden. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass für die Bearbeitung individueller fMRT-Daten patienten- oder probandenadaptierte Schwellenwerte eine höhere Validität bzw. Reliabilität zeigen, als dies mit gruppenadaptierten Schwellenwerten möglich ist (FitzGerald et al. 1997).

2.5 Fusionierung

Nachdem die funktionellen Daten in Form der Aktivierungskontraste errechnet wurden, mussten diese nun anatomisch zugeordnet werden. Mit Hilfe eines Softwarepakets der Firma BrainLAB (Automatic Image Fusion Software) konnten jetzt die Aktivierungskontraste mit den zuvor aufgenommenen MRT-Bildern der Patientenanatomie überlagert bzw. fusioniert werden. Zunächst mussten sowohl die anatomischen Daten, die im DICOM-Format vorlagen, als auch die funktionellen Daten im Analyze-Format in ein BrainLAB-Software-lesbares Format konvertiert werden. Nachdem dies geschehen war, konnten die Bilddaten dann mit Hilfe des Softwareteils iPlan (BrainLAB) fusioniert werden. Die fusionierten Daten wurden dann auf eine Neuronavigationseinheit (Vector Vision 2; Firma BrainLAB) geladen. Dem Operateur war es nun möglich, über den Bildschirm der Neuronavigation die funktionellen Daten als farblich hervorgehobene Bereiche innerhalb der anatomischen Patientendaten zu betrachten.

2.6 Intraoperatives Mapping

Da in dieser Arbeit die zuvor errechneten funktionellen Aktivierungen validiert werden sollten, mussten diese mit einer Methode verglichen werden, die selbst mit höchstmöglicher Reliabilität und Validität kortikale Funktionen darstellt. Dieses kortikale Mapping wurde hier mit der Methode der DECS realisiert. Im Verlauf werden die Lagerung der Patienten für die Operation, die Registrierung der Patientenlage in der Neuronavigationseinheit und letztlich die DECS beschrieben. Aufgrund der Unterschiede zwischen der Stimulation im Bereich des Motorkortexes und der DECS während eines Sprachmonitorings werden diese separat besprochen. Das operative Vorgehen sowie die prä- und postoperative Behandlung der im Rahmen dieser Studie beschriebenen Patienten entsprachen den bewährten Standards bei neurochirurgischen Operationen im Bereich des Hirnschädels.

2.6.1 Lagerung

Motorkortexstimulation:

Die DECS im Bereich des Motorkortexes wurde in Vollnarkose durchgeführt. Somit konnten die Patientenschädel für den gesamten Zeitraum der Operation rigide fixiert werden. Hierzu wurde der jeweilige Kopf des Patienten über eine sogenannte Mayfieldklemme mit dem Operationstisch verbunden. Die Mayfieldhalterung besteht aus einem Bügel, der über Metallstifte an den Schädelknochen fixiert wird, und einem weiteren Arm, der fest mit dem Operationstisch verschraubt wird.

Sprachmonitoring:

Da Patienten zur Durchführung eines Sprachmonitorings im wachen Zustand kortikal stimuliert wurden, musste in diesen Fällen ein nicht traumatisierendes Verfahren zur Schädelfixierung angewandt werden. Aus diesem Grund wurden die zu fixierenden Schädel aus der Kombination eines Vakuumkissens und einer Mayfieldhalterung für Kinder gelagert. In den Vakuumkissen befanden sich Granulatkörner, die sich vollständig der Kopfform anpassten. Nach Absaugen der Luft aus dem Kissen blieb diese Form während der gesamten Operation erhalten. Mittels der Kinder-Mayfieldklemme wurden die Köpfe der Patienten zusätzlich über seitliche Kunststoffplatten fixiert.

2.6.2 Registrierung

Um einerseits die Größe der Kraniotomie mit Hilfe der Neuronavigation planen zu können und andererseits auch während der Operation eine intrazerebrale Navigation zu ermöglichen, war es zuvor notwendig, die intraoperative Lage des Patienten mit den Navigationsdaten abzugleichen, also eine Patientenregistrierung mit der Neuronavigation durchzuführen. Dadurch war es später außerdem möglich, die kortikalen Stimulationspunkte in die fusionierten Daten der Navigation zu integrieren. Diese Neuronavigationseinheit bestand aus einem Sockel mit integriertem Laufwerk, einem Bildschirm und einer Infrarotkamera. Sowohl ein an die Mayfieldhalterung angebrachter Navigationsstern als auch ein u. a. zur Registrierung verwendetes Zeigeinstrument konnten über diese Infrarotkamera lokalisiert werden. Dazu waren sowohl das Zeigeinstrument als auch der Navigationsstern mit Markern versehen. Der fest mit dem Operationstisch verbundene Navigationsstern und dessen Marker lieferten der Navigation die nötigen Raumkoordinaten bei der Lokalisation des Zeigeinstruments. Durch das Ansteuern verschiedener Oberflächenpunkte des Patientenkopfs mit dem Zeigeinstrument, welche dann zur Lage des Navigationssterns in Relation gesetzt wurden, konnte dann die Patientenregistrierung durchgeführt werden. Bei einer Abweichung von über 5 mm zwischen dem neu registrierten Patientendatensatz und dem bereits vorhandenen Bilddatensatz wurde die Registrierung wiederholt. Wenn auch nach mehrmaligen Registrierungsversuchen keine ausreichende Übereinstimmung erreicht wurde, mussten die Daten verworfen werden, und die Operation musste ohne Neuronavigation durchgeführt werden. Dies hatte zur Folge, dass auch keine Validierung der funktionellen Daten möglich war.

Die Patientenregistrierung konnte auf verschiedene Weisen durchgeführt werden. Ein Zeigeinstrument mit der Bezeichnung Z-Touch (BrainLab) konnte z. B. die Oberfläche eines Kopfs mittels Laser abscannen. Der Operateur fuhr dabei die Augenränder des Patienten brillenförmig mit dem Z-Touch ab. Eine andere Form der Registrierung bestand in dem Berühren definierter Punkte (Landmarken) des Patientenkopfs mittels eines Pointers. Innerhalb des Registrierungsmodus der Neuronavigation wurden dabei vorgegebene Punkte wie z. B. der äußere Gehörgang, der innere Augenwinkel etc. mit einem Pointer angesteuert. Eine weitere Art der Registrierung war das Berühren von zuvor angebrachten Markern, ebenfalls mittels Pointer. Diese Marker wurden vor der Kernspinnmessung durch Klebestreifen am

Kopf fixiert und waren damit in den Bilddaten der Neuronavigation enthalten. Bei der Registrierung wurden dann die Markerkoordinaten abgeglichen.

2.6.3 Stimulation

Nachdem im Verlauf der Operation die Dura mata eröffnet wurde, konnte die DECS durchgeführt werden. Hierzu wurden zunächst sterile Papiernummern im Operationsfeld verteilt. Diese Papiernummern, mit einer Größe von 5 x 5 mm, beschrieben die Markierungen der im Anschluss stimulierten Kortexpunkte. Bei der Platzierung der Nummern im Operationsfeld wurden diese in einem Abstand von ca. 1–2 cm auf dem Hirnkortex verteilt. Im Anschluss wurde nacheinander jede Papiernummer mit einem sterilen Pointer berührt und gleichzeitig ein Screenshot mit der Neuronavigation angefertigt. Diese Screenshots stellen Bildschirmfotos der Neuronavigation dar und zeigten somit den vom Pointer berührten Kortexpunkt in drei verschiedenen Ebenen. Für eine spätere Auswertung konnten die Stimulationspunkte so dreidimensional festgehalten werden. Nach Anfertigung aller Screenshots wurde die DECS mit einer bipolaren Stimulationspinzette (nach Ojemann) und einem Rechteck-Stromimpuls (50/s, 0,2 ms) durchgeführt. In einem Fall (Patient Nr. 2) wurde anstatt der bipolaren Stimulationspinzette mit einer Vier-Punkt-Stimulationselektrode kortikal gereizt, wobei auch in diesem Fall ein Rechteck-Stromimpuls Verwendung fand. Initial wurde dann jeder Kortexpunkt mit einer Stromstärke von 8 mA stimuliert und die provozierten Patientenreaktionen von Beobachtern notiert. Wenn keine Reaktionen provoziert wurden, wurde die Stromstärke sukzessive gesteigert, bis eine Reaktion ausgelöst werden konnte oder die Maximalstromstärke von 18 mA erreicht war. Die Steigerung der Stromstärke verlief immer nach demselben Regime (8, 10, 12, 15, 18 mA). Bevor die Operation dann fortgesetzt werden konnte, wurde zusätzlich noch ein Foto des stimulierten Kortexareals mit den darin enthaltenen Papiernummern angefertigt.

Motorkortexstimulation:

Bei der Stimulation im Bereich des Motorkortexes wurden die Beobachter angeleitet, auf Bewegungen der Extremitäten zu achten. Konnte eine Stimulation eine Extremitätenbewegung provozieren, so wurde vom jeweiligen Beobachter die Art der

Bewegung mit der korrespondierenden Kortexnummer und der jeweiligen Stromstärke in ein Stimulationsprotokoll eingetragen.

Sprachmonitoring:

Zur Durchführung eines Sprachmonitorings mussten die Patienten für den Zeitraum der Stimulation aus der Narkose erweckt werden, da sie ähnlich des fMRT-Paradigmas eine Benennleistung ausführen mussten. Die Patienten sollten Bilder mit Objekten aus den bereits bekannten Kategorien „Tiere“, „Obst/Gemüse“ und „Werkzeuge/Haushaltsgegenstände“ benennen. Dies sollte jeweils mit dem gleichen Satz: „Dies ist ein/eine . . .“ geschehen. Parallel zur Benennaufgabe des Patienten wurde dann der Kortex elektrisch stimuliert. Auch hier wurden Sprach- und Sprechstörungen von den Beobachtern in ein Protokoll eingetragen. Dazu wurde die Kortexzahl mit der jeweiligen Stromstärke und der Reaktion eingetragen. Im Einzelnen zählten Sprecharreste (SA), Sprechstörungen (SD) sowie motorische Reaktionen von Mund und Zunge zu den sprechmotorischen Störungen. Sprachstörungen wurden in Form von aphasischen Arresten (AA) und aphasischen Störungen (AD) gewertet.

Für die nachfolgende Auswertung ist es zunächst wichtig, die Begriffe „Reaktion“ und „keine Reaktion“ eines Patienten unter DECS zu klären. Durch elektrische Stimulation des Motorkortexes wurden Bewegungen der Patienten provoziert. Als „Reaktion“ wurden aber nur die Bewegungen gewertet, die auch untersucht wurden. Bei Patienten, bei denen z. B. der Kontrast „Hand“ fusioniert wurde, wurden nur Bewegungen der Hand und des Arms als „Reaktion“ gewertet, wohingegen Bewegungen des Kopfs oder der Beine als „keine Reaktion“ im Sinne des gewählten Kontrasts galten. Bei Stimulation von Kortexpunkten, die keinerlei Patientenbewegungen provozierten, galten diese selbstverständlich auch als Punkte ohne Reaktion („keine Reaktion“).

Beim Sprachmonitoring galten Kortexpunkte dann als mit Reaktionen assoziiert, wenn sich durch ihre Stimulation Sprach- oder Sprechstörungen provozieren ließen. Nachdem sowohl Komponenten der Sprechmotorik als auch der Sprache untersucht wurden, galten alle Störungen bei der Ausführung der intraoperativen Benennaufgabe als „Reaktion“. Kortexpunkte, bei deren Stimulation die Benennaufgabe vollständig und korrekt durchgeführt wurde, galten somit als Punkte ohne Reaktion („keine Reaktion“).

Zusätzlich wurden Bewegungen bei Stimulation des Motorkortexes und Sprach-/Sprechstörungen bei einem Sprachmonitoring nur dann als Reaktion gewertet, wenn diese sicher reproduzierbar waren. Wenn Reaktionen, die bei Stimulation mit niedriger Stromstärke bei höheren Stromstärken nicht auftraten, galten die Kortexpunkte als Punkte ohne Reaktion. Somit wurden Reaktionen nur als solche gewertet, wenn diese bei Stimulation der maximal verwendeten Stromstärke auftraten.

2.7 Auswertung

Die Validierung der erhobenen Daten konnte nun auf verschiedenen Ebenen durchgeführt werden. Diese im Ergebnisteil angewandten Auswertungsschritte sollen hier nacheinander beschrieben werden.

2.7.1 Feste Schwellenwerte

Eine gängige Art, die zuvor beschriebenen Methoden zu vergleichen, ist die visuelle Auswertung der Lage der Stimulationspunkte zur Lage der fMRT-Aktivierungen (Krings et al. 2002; Lehericy et al. 2000). Auch in dieser Studie stellt die Betrachtung der intraoperativ angefertigten Screenshots einen ersten Schritt in der Validierung dieser Daten dar. Der als „Feste Schwellenwerte“ beschriebene Auswertungsschritt ist durch die Signifikanzschwelle des in den Screenshots dargestellten Kontrasts gegeben und wurde, wie eingangs beschrieben, präoperativ festgelegt. Stimulationspunkte mit einer Entfernung von bis zu 1 cm zur nächstgelegenen fMRT-Aktivierung galten auch in dieser Auswertung als im Bereich der Aktivierung liegend. Dieser Maßstab kann aufgrund von Brainshift und anderen im weiteren Verlauf diskutierten Unregelmäßigkeiten als für die visuelle Beschreibung ausreichend gelten (Roux et al. 1999). Anhand der beschriebenen Kategorien „Reaktion“ und „keine Reaktion“ sowie „fMRT-Aktivierung ≤ 1 cm entfernt“ und „fMRT-Aktivierung > 1 cm entfernt“ wurden die Kortexpunkte der Motorik- und Sprachpatienten Vier-Felder-Tafeln (Tab. 2.3) zugeordnet.

Tabelle 2.3: Erläuterung Sensitivität/Spezifität

	fMRT-Aktivierung ≤ 1 cm entfernt	fMRT-Aktivierung > 1 cm entfernt
Reaktion	richtig positiv	falsch negativ
keine Reaktion	falsch positiv	richtig negativ

Aus dieser Tabelle konnten dann die Sensitivitäten und Spezifitäten wie folgt errechnet werden:

Sensitivität:
$$\frac{\text{richtig positiv} \times 100}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

Spezifität:
$$\frac{\text{richtig negativ} \times 100}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

2.7.2 Verschiedene Schwellenwerte

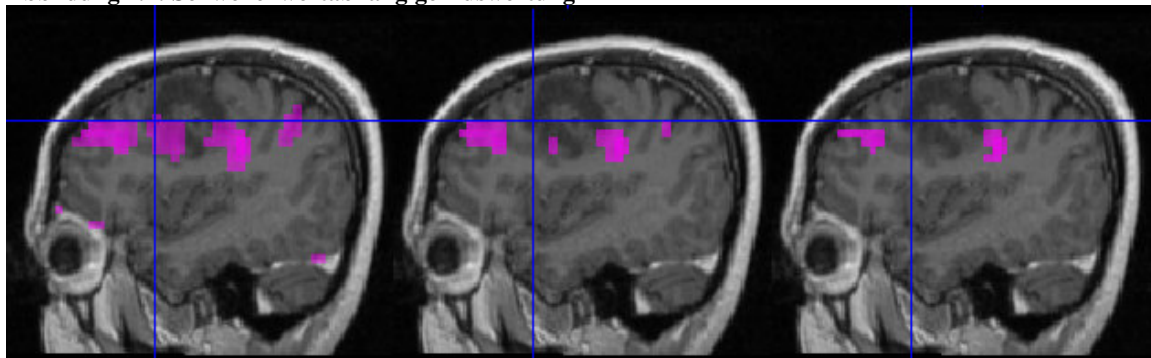
Da man im Auswertungsteil „Feste Schwellenwerte“ auf den präoperativ ausgewählten Schwellenwert festgelegt war, wurden Versuche unternommen, eine differenziertere Betrachtung zu ermöglichen. Dies konnte u. a. mit der Darstellung der Stimulationspunkte bei verschiedenen Schwellen funktioneller Aktivität realisiert werden.

Nachdem die funktionellen mit den anatomischen Daten fusioniert wurden, war es nicht mehr möglich, den jeweiligen Schwellenwert innerhalb der Kontraste zu verändern. Das Variieren der Schwellenwerte konnte lediglich in der Matlab-Software durchgeführt werden. Eine digitale Übertragung der Stimulationspunkt-Koordinaten in die SPMs war jedoch ebenfalls nicht möglich, weswegen die Stimulationspunkte manuell in die SPMs eingetragen werden mussten. SPMs besitzen jedoch keine anatomischen Informationen. Aus diesem Grund war es vor dem Übertragen der Stimulationspunkte notwendig, eine Überlagerung zwischen der patienteneigenen Anatomie und den entsprechenden SPMs durchzuführen. Mit Hilfe eines weiteren Programms (MRIcro) wurde die Patientenanatomie von einem DICOM-Format in ein Matlab-Software-lesbares Analyse-Format überschrieben. Die Überlagerung der

Anatomie mit den SPMs konnte dann innerhalb der Matlab-Software, hier als Korregistrierung bezeichnet, durchgeführt werden. Das Ergebnis war eine Darstellung, die nach Drehung, Kippung und Seitwärtsneigung der Korregistrierungsdaten mit der Darstellung auf den Screenshots übereinstimmte. Nach Übertragung der Stimulationspunkte in die korregistrierten Daten konnten diese dann schwellenwertabhängig betrachtet und ausgewertet werden (Abbildung 2.1). Außerdem war es erstmals möglich, die Stimulationspunkte in Form von x-, y- und z-Koordinaten auszudrücken, was damit weitere Berechnungen ermöglichte.

Entsprechend der oben beschriebenen Auswertung, wurden auch in diesem Teil die Entfernungen der Stimulationspunkte zu den nächstgelegenen funktionellen Aktivierungen betrachtet und anhand der zuvor beschriebenen Kategorien ausgewertet. Die Berechnung der Sensitivitäten und Spezifitäten erfolgte dann patientenindividuell und anhand von vier exemplarischen Schwellenwerten ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,0005$, $p_3 < 0,00001$, $p_4 < 0,0000001$).

Abbildung 2.1: Schwellenwertabhängige Auswertung



Schwellenwertabhängige Darstellung der korregistrierten Daten am Beispiel von Patientin 23; Fadenkreuz (blau) zeigt Stimulationspunkt 10, Magenta-ausgefüllter Bereich zeigt fMRT-Aktivierung bei den Schwellenwerten (von links nach rechts) $p < 0,05$, $p < 0,0005$, $p < 0,00001$.

2.7.3 Auswertung der t-Werte

In diesem letzten Teil der Auswertung wurden alle stimulierten Kortexpunkte einzeln betrachtet und untersucht. Separat für jeden Patienten wurden dabei alle Kortexpunkte in einer Tabelle aufgelistet. Die Punkte wurden dann mit Hilfe eines Stereotaxie-Atlas (Talairach and Tournoux 1988) anatomisch zugeordnet und mit den

jeweiligen Reaktionen unter DECS versehen. Schließlich wurden die Tabellen durch die Ergebnisse der im Folgenden beschriebenen Auswertungen ergänzt.

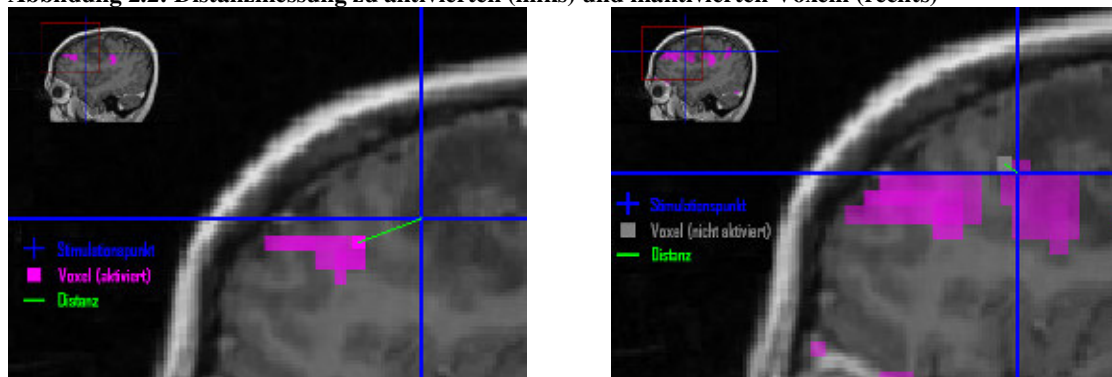
Nachdem alle Stimulationspunkte als Koordinaten in einer Matlab-Skala existierten, konnten diese entsprechenden Voxeln zugeordnet werden. Unter Verwendung eines Matlab-Skripts wurden für jeden Kortexpunkt t-Werte der funktionellen Aktivität berechnet. Diese t-Werte wurden immer für die zur Operation ausgewählte Bedingung berechnet und reflektieren die Wahrscheinlichkeit einer durch ein Paradigma ausgelösten erhöhten neuronalen Aktivität an einem Kortexpunkt. So zeigen hohe t-Werte eine hohe Signalintensität des mittels fMRT gemessenen BOLD-Effekts an. Im Idealfall sollten also Punkte mit z. B. motorischer Reaktion unter DECS höhere t-Werte besitzen als Punkte ohne Reaktion.

Durch die gegebenen Koordinaten konnten außerdem Entfernungen innerhalb der SPMs berechnet werden. So wurden im nächsten Auswertungsschritt Entfernungen von den Stimulationspunkten zu benachbarten Voxeln berechnet. Bei Stimulationspunkten, die innerhalb eines nicht aktivierten Voxels lagen, wurde die Entfernung zum Mittelpunkt des nächstgelegenen aktivierten Voxels berechnet, während bei Stimulationspunkten, die sich innerhalb eines aktivierten Voxels befanden, die Entfernung zum Mittelpunkt des nächstgelegenen inaktiven Voxels berechnet wurde (Abbildung 2.2). Hiermit sollte eine Aussage getroffen werden, inwieweit die Größe des als noch aktiv tolerierten Areal um die eigentlich errechnete funktionelle Aktivierung herum Einfluss auf die Validität von fMRT-Daten hat. Die erste, als „Distanz a“ bezeichnete Entfernung wurde anhand des zuvor intraoperativ verwendeten Schwellenwerts kalkuliert und als Millimeterangabe in den Tabellen 3.3 bis 3.10 aufgelistet. Negative Vorzeichen beschreiben dabei die Lage des Stimulationspunkts innerhalb eines aktiven Voxels, und folglich wird die Entfernung zum Mittelpunkt des nächstgelegenen inaktiven Voxels angegeben. Ist die Entfernung eines Stimulationspunkts jedoch mit einem positiven Vorzeichen versehen, so ist die Entfernung zum Mittelpunkt des nächstgelegenen aktiven Voxels angegeben.

In einem als „Distanz b“ bezeichneten letzten Auswertungsschritt wurde jeweils der Schwellenwert kalkuliert, bei dem viele Punkte mit Reaktion innerhalb einer funktionellen Aktivierung lagen und möglichst viele Punkte ohne Reaktion außerhalb der Aktivierungen lagen. Hiermit sollte abschließend veranschaulicht werden, inwieweit der bestmögliche Schwellenwert („optimaler Schwellenwert“) tatsächlich die Gültigkeit der fMRT erhöht. Diese, mit Hilfe eines weiteren Matlab-Skripts,

errechneten Schwellenwerte sind als t-Werte am Ende der Tabellenspalten „Distanz b“ aufgeführt. Wie in der vorhergehenden Berechnung wurden auch in diesem Auswertungsteil die Entfernungen vom jeweiligen Stimulationspunkt zum Mittelpunkt des nächstgelegenen aktivierten bzw. inaktivierten Voxels berechnet. Im Fall der „Distanz b“-Berechnung jedoch bei dem jeweiligen „optimalen Schwellenwert“. Auch in diesem Teil beschreiben negative Vorzeichen die Lage innerhalb eines aktivierten Voxels und positive Vorzeichen die Lage innerhalb eines nicht aktivierten Voxels. Abschließend wurden nochmals für jeden Patienten die Sensitivität und Spezifität bei der als „optimal“ definierten Schwelle berechnet. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Berechnungen wurde hier jedoch ein genauerer Maßstab verwendet. Unabhängig von der Entfernung eines Stimulationspunkts zum nächstgelegenen aktivierten oder inaktivierten Voxel, wurde lediglich anhand der Vorzeichen zwischen der Lage innerhalb und außerhalb eines aktivierten Voxels unterschieden. Sobald also ein Stimulationspunkt mit Reaktion im Bereich eines inaktiven Voxels lag, galt dieser unabhängig von der Entfernung zum nächstgelegenen aktiven Voxel als „falsch negativ“.

Abbildung 2.2: Distanzmessung zu aktivierten (links) und inaktivierten Voxeln (rechts)



Distanzmessung zum Mittelpunkt des nächstgelegenen aktivierten Voxels (links) am Beispiel von Stimulationspunkt 10, Schwellenwert $p < 0,00001$, Patientin 23, und Distanzmessung zum Mittelpunkt des nächstgelegenen inaktivierten Voxels (rechts) am Beispiel von Stimulationspunkt 10, Schwellenwert $p < 0,05$, Patientin 23.

3. Ergebnisse

Der Ergebnisteil beginnt mit der Beschreibung des Studienkollektivs. Anhand dessen sollen nochmals die Schwierigkeiten bei der Validierung von fMRT-Daten als auch die technischen Fehler der im Rahmen dieser Studie angewandten Methoden beleuchtet werden. Im Anschluss erfolgt die „Erste Validierungsebene“ als Berechnung der gruppenspezifischen Sensitivitäten und Spezifitäten anhand der jeweils präoperativ bestimmten Schwellenwerte. Nachdem in Tabelle 3.2 nochmals die Patientendaten für die folgenden Auswertungsschritte aufgelistet wurden, folgt eine kurze Beschreibung jedes Einzelnen dieser Patienten. Als wesentlicher Teil dieser Arbeit werden daraufhin die stimulierten Kortexpunkte eines jeden Patienten schwellenwertabhängig betrachtet. Den Abschluss bildet die detaillierte Auswertung der einzelnen stimulierten Kortexpunkte.

3.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Wie eingangs erwähnt, war eine Validierung der ursprünglich erhobenen Patientendaten nur zum Teil möglich. Die Gründe hierfür wurden bereits zuvor in den Tabellen 2.1 und 2.2 kategorisiert. Von insgesamt 51 Patienten schieden 15 im Vorhinein für eine Validierung der funktionell aktivierten Kortexareale aus, da bei ihnen aus verschiedenen Gründen (keine Operation, keine Wachoperation etc.) keine DECS durchgeführt wurde. Bei einem weiteren Teil der Patienten konnte aufgrund von technischen Fehlern während der Untersuchungsabläufe keine Berechnung über die Zuverlässigkeit der fMRT-Daten erfolgen. Artificielle fMRT-Daten waren hierbei am häufigsten ($n=6$). Eine Funktionsstörung der DECS wurde hingegen nur einmal ($n=1$) registriert. Ferner traten technische Fehler bei der Datenverarbeitung und den Untersuchungsabläufen auf: fehlerhafte anatomische Daten ($n=1$), Fehler bei der Datenfusionierung ($n=2$), der Patientenregistrierung ($n=2$), bei Verwendung der Neuronavigation ($n=2$) sowie Fehler durch Patientenbewegungen intraoperativ ($n=2$). In dieser Arbeit konnte eine Auswertung der funktionellen Daten von 17 Patienten durchgeführt werden. Wie jedoch schon angedeutet, war es nicht bei allen Patientendaten möglich, gleichermaßen alle Validierungsschritte zu durchlaufen.

3.2 Feste Schwellenwerte

Tabelle 3.1 enthält die stimulierten Kortexpunkte der Patienten Nr. 1–12 und Nr. 23 bis 27 aus den Tabellen 2.1 und 2.2. Den Erläuterungen aus Abschnitt 2.7.1 folgend, wurden die Punkte entsprechend ihrer Lage zu den fMRT-Aktivierungen aufgetragen. So konnte die Bedingung /HAND/ durch 111 elektrisch stimulierte Kortexpunkte validiert werden. Die Gültigkeit von 5 Aktivierungskontrasten der Gruppe „Sprache“ konnte anhand von insgesamt 92 stimulierten Punkten untersucht werden.

Auf den ersten Blick zeigt sich, dass alle Punkte, welche mit der Folge einer Handreaktion stimuliert wurden, im Bereich einer funktionellen Aktivierung lagen (21 richtig positiv). In dieser „Motorikgruppe“ lag jedoch auch ein Großteil der ohne Reaktion stimulierten Kortexpunkte im Bereich einer fMRT-Aktivierung (29 falsch positiv von insgesamt 90 Punkten ohne motorische Reaktion). Im weiteren Verlauf dieser Arbeit soll geklärt werden, ob diese Resultate allein durch ungünstig gewählte Schwellenwerte zu rechtfertigen sind. In der Gruppe „Sprache“ wurden 18 von 24 Punkten als richtig positiv identifiziert, und 46 von 68 Punkten wurden als richtig negativ herausgestellt. Für das Kollektiv der Sprachpatienten ergaben sich somit eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 68 %. Die Berechnung der Gütemerkmale in der Gruppe „Motorik“ ergaben eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 68 %.

Tabelle 3.1: Feste Schwellenwerte

	Ergebnis der fMRT-Auswertung			
		fMRT-Aktivierung ≤ 1 cm entfernt	fMRT-Aktivierung > 1 cm entfernt	Anzahl Patienten
Ergebnis der elektrokortikalen Stimulation	motorische Reaktion	21	0	N = 12
	keine motorische Reaktion	29	61	
	Sprach-/Sprechstörung	18	6	N = 5
	keine Sprach-/Sprechstörung	22	46	

3.3 Patientenbeschreibung der differenzierten Validierung

Im Verlaufe der folgenden Beschreibungen und Auswertungsschritte wurden nur Daten der Patienten berücksichtigt, bei denen intraoperativ mindestens eine Reaktion unter DECS generiert werden konnte. Tabelle 3.2 listet diese Patientendaten nochmals mit den nachfolgend durchgeführten Validierungsebenen auf. Ebenfalls in der Tabelle dargestellt sind die Bedingungen, die zur präoperativen Kontrastbildung ausgewählt wurden. Da bei einigen Patienten nicht alle Ebenen der Validierung angewandt werden konnten, wurden die jeweils durchgeführten Auswertungen mit (x) markiert. Bei den Patienten 4 und 26 konnte keine zufriedenstellende Korregistrierung erreicht werden, weswegen hier lediglich die Betrachtung anhand eines festen Schwellenwerts erfolgte. Bei Patient 5 lagen alle stimulierten Kortexpunkte bei Betrachtung der Screenshots suprakortikal und damit außerhalb der SPMs. Eine t-Wert-Berechnung war aus diesem Grund nicht möglich.

Tabelle 3.2: Validierungsebenen

Gruppe	Nr.	Operativer Kontrast		Postoperative Auswertung				
		Fusionierte Bedingung	Schwellenwert	Feste Schwellenwerte	Verschiedene Schwellenwerte	Einzelne Stimulationspunkte		
						t-Werte	Distanz a	Distanz b
Motorik	1	Ha	$p < 0,0005$	X	X	X	X	X
	2	Ha	$p < 0,0001$	X	X	X	X	X
	3	Ha	$p < 0,0001$	X	X	X	X	X
	4	Ha	$p < 0,01$	X	-	-	-	-
	5	Ha(Zu)	$p < 0,05$	X	X	-	X	X
Sprache	23	BenGen	$p < 0,00005$	X	X	X	X	X
	24	Ben	$p < 0,05$	X	X	X	X	X
	25	SemGen	$p < 0,005$	X	X	X	X	X
	26	BenGen	$p < 0,001$	X	-	-	-	-
	27	Ben	$p < 0,05$	X	X	X	X	X

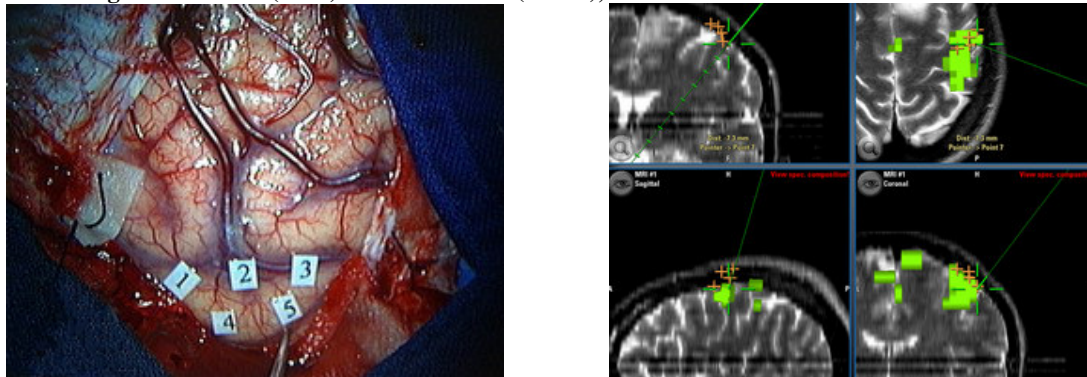
Nr. = Patientennummer; Ha = Hand; Zu = Zunge; BenGen = Benennen_Generieren; Ben = Benennen; SemGen = Semantik_Generieren; Distanz a = Distanzmessung bei operativem Schwellenwert; Distanz b = Distanzmessung bei optimalem Schwellenwert.

3.3.1 Motorik

Patientin Nr. 1 litt zum Zeitpunkt der Untersuchungen an einem rechtsfrontal gelegenen Astrozytom WHO Grad II. Während der fMRT-Untersuchung führte die Patientin das Paradigma „Hand“ mit der linken Hand aus. Zur intraoperativen Dar-

stellung des funktionellen Handareals wurden die SPMs bei einem Schwellenwert von $p < 0,0005$ mit den anatomischen Daten fusioniert. Intraoperativ wurden 5 Punkte im Bereich des Handareals stimuliert. Die Stimulation des Kortexpunkts 4 mit einer Stromstärke von 8 mA konnte eine Palmarflexion der linken Hand provozieren. Durch Stimulation der übrigen Kortexpunkte konnten auch bei maximaler Stromstärke keine Reaktionen provoziert werden, obwohl diese Punkte innerhalb oder zumindest unter 1 cm zu einer funktionellen Aktivierung lagen (Abbildung 3.1).

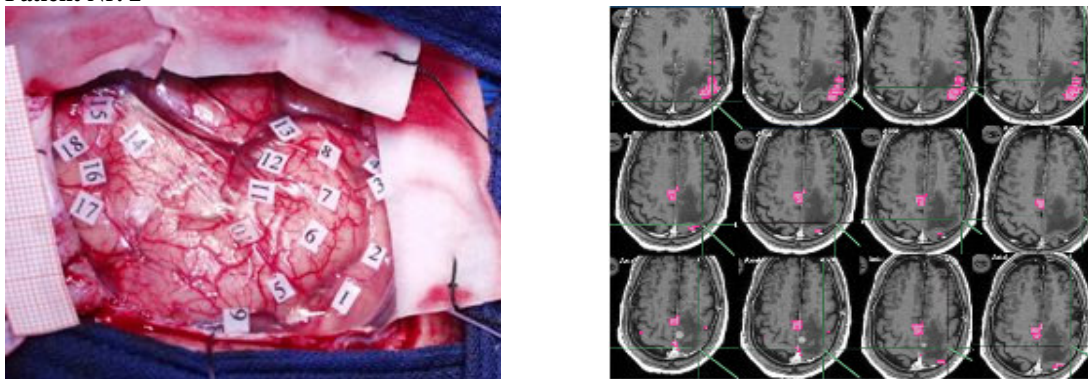
Abbildung 3.1: OP-Foto (links) und Screenshot (rechts), Patientin Nr. 1



Fotografie des Operationssitus (links) mit Papiermarkern 1–5 zur DECS und Pointer auf Stimulationspunkt 5; Screenshot (rechts) mit den Stimulationspunkten 1–4 (orange Kreuze), Pointerposition auf Stimulationspunkt 5 (grünes Fadenkreuz) und funktionellem Handareal (grün ausgefüllte Bereiche) in drei unterschiedlichen Ebenen; Patientin Nr. 1

Patient Nr. 2, der das Paradigma „Hand_Fuß“ zur Bildung der funktionellen Daten durchführte, wurde an einer Metastase der rechten Zentralregion operiert. Zur operativen Darstellung der fMRT-Daten wurde ein Kontrast aus der Bedingung /HAND/ bei dem Schwellenwert $p < 0,0001$ ausgewählt. Im Rahmen der DECS wurden insgesamt 18 Kortexpunkte im Bereich des frontoparietalen Übergangs stimuliert. Bei Stimulation der Kortexpunkte 5–13 konnten jeweils Bewegungen der linken Hand ausgelöst werden. Außerdem kam es bei Stimulation des Punkts 13 zur Auslösung eines epileptischen Anfalls, der jedoch medikamentös schnell unterbunden werden konnte. Bei diesem Patienten lagen die ohne Reaktion stimulierten Kortexpunkte 1–4 näher an den fMRT-Aktivierungen als die mit Reaktion stimulierten Kortexpunkte 5–13 (Abbildung 3.2).

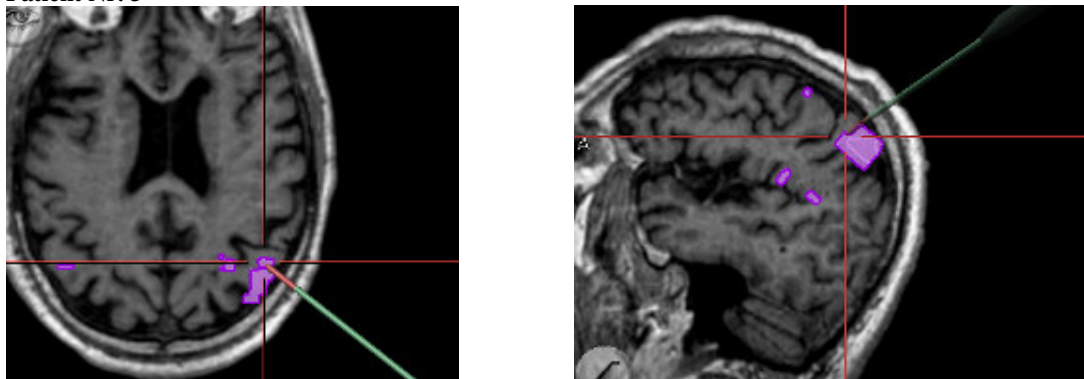
Abbildung 3.2: OP-Foto (links) und Screenshot-Ausschnitte (rechts) der Stimulationspunkte 1–12, Patient Nr. 2



Fotografie des Operationssitus (links) mit Papiermarkern 1–18 zur DECS; axiale Screenshot-Ausschnitte (rechts) mit funktionellem Handareal (Magenta-ausgefüllte Bereiche) und Pointerposition auf den Stimulationspunkten 1–12 (von links oben nach rechts unten); Patient Nr. 2

Patient Nr. 3 litt seit einer Blutung im rechten Thalamus unter einem Thalamus-schmerzsyndrom, weswegen sich der Patient zu einer Implantation einer epiduralen Stimulationselektrode im Bereich des kortikalen Handareals entschied. Nach Durchführung der fMRT-Untersuchung wurde zur intraoperativen Darstellung des funktionell aktivierten Handareals ein Schwellenwert von $p < 0,0001$ gewählt. Zur Platzierung der epiduralen Stimulationselektrode war die Anlage eines Bohrlochs von ca. 2 cm Durchmesser ausreichend, so dass nach Eröffnung der Dura mata lediglich 4 Punkte mit Hilfe einer Stimulationselektrode untersucht wurden. Nach DECS konnte an jeweils 3 der 4 Kortexpunkte eine Handbewegung ausgelöst werden. Alle diese Punkte lagen im direkten Bezug zum mittels fMRT errechneten Handareal, wobei sich nur einer dieser direkt an einer fMRT-Aktivierungswolke befand (Abbildung 3.3).

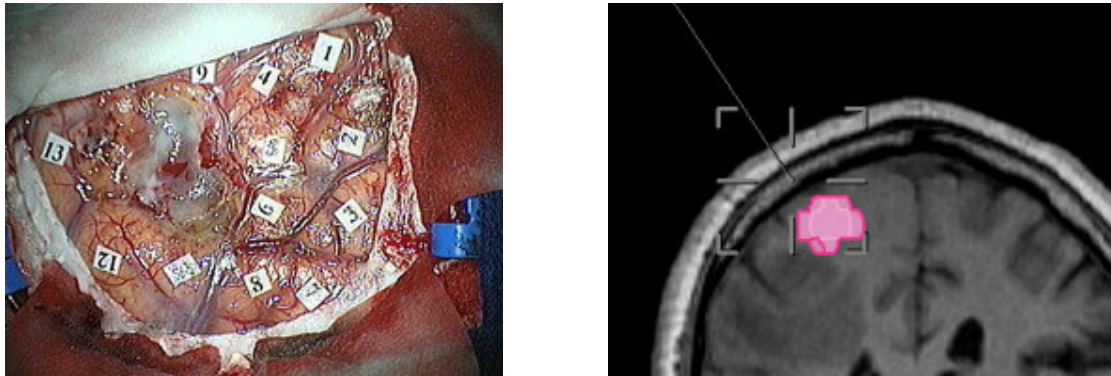
Abbildung 3.3: Screenshot-Ausschnitt axial (links) und sagittal (rechts) von Stimulationspunkt 2, Patient Nr. 3



Screenshot-Ausschnitt axial (links) und sagittal (rechts) mit funktionellem Handareal (lila ausgefüllte Bereiche) und Pointerposition auf Stimulationspunkt 2; Patient Nr. 3

Patient Nr. 4 wurde an einem Rezidiv eines multimodal vorbehandelten, links parietal gelegenen Glioblasoma multiforme (WHO Grad IV) operiert. Zur operativen Darstellung des Handareals wurden die funktionellen Daten bei einem Schwellenwert von $p < 0,01$ in die Navigationseinheit implementiert. Anhand der DECS wurde im Anschluss ein großes Areal im angrenzenden Tumorgebiet evaluiert. Die Stimulation des Kortexpunkts 13 mit 8 mA konnte eine Bewegung der rechten Hand auslösen (Abbildung 3.4). Die Stimulation aller weiteren markierten Kortexpunkte konnte auch bei maximaler Stromstärke keine Patientenreaktion generieren. Zusammengefasst, zeigten die Resultate dieses kortikalen Mapping eine exakte Übereinstimmung mit dem berechneten funktionellen Handareal. So sah man auf dem Stimulationspunkt 13 entsprechenden Screenshot die Stimulationspinzette direkt oberhalb der funktionellen Aktivierung. Die benachbarten Stimulationspunkte, die keine Reaktionen auslösten, stimmten ebenfalls mit den funktionellen Berechnungen überein, da sie alle weiter vom funktionellen Handareal entfernt lagen als Stimulationspunkt 13.

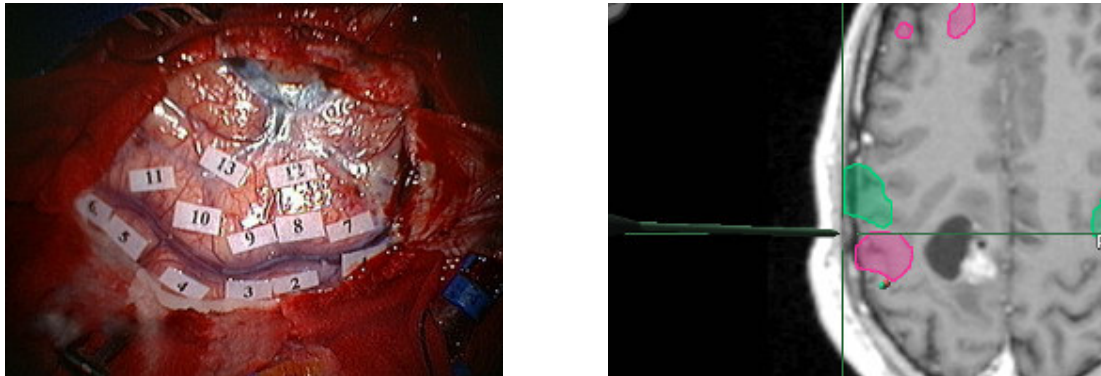
Abbildung 3.4: OP-Foto (links) und Screenshot-Ausschnitt (rechts) von Stimulationspunkt 13, Patient Nr. 4



Fotografie des Operationssitus (links) mit Papiermarkern 1–9 und 11–13 zur DECS; coronaler Screenshot-Ausschnitt (rechts) mit funktionellem Handareal (Magenta-ausgefüllter Bereich) und Pointerposition auf Stimulationspunkt 13 (graues Fadenkreuz); Patient Nr. 4

Patient Nr. 5 führte während der fMRT-Untersuchung das Paradigma „Hand_Zunge“ aus. Auch der zur späteren Fusionierung verwendete Kontrast bestand aus den funktionellen Aktivierungen dieser beiden Bedingungen bei einem Schwellenwert von $p < 0,05$. So konnten intraoperativ sowohl das errechnete funktionelle Handareal als auch das für die Zungenmotorik verantwortliche Areal dargestellt werden (Abbildung 3.5). Nachdem keine Störungen der Zungenmotorik bei der DECS ausgelöst wurden, wurde im Weiteren lediglich das errechnete funktionelle Handareal betrachtet. Der 45-jährige Patient wurde zum Zeitpunkt dieser Studie an einem Rezidiv eines links-frontalen Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV) operiert. Zum bestmöglichen Erhalt der motorischen Hirnfunktion wurde auch bei diesem Patienten eine DECS durchgeführt, bevor eine Resektion der Tumormasse erfolgte. Nach Markierung und Stimulation von 13 Kortexpunkten konnte bei 7 dieser Punkte eine motorische Reaktion provoziert werden. Nach Stimulation des Punkts 1 wurde eine Beinbewegung beobachtet, die jedoch, da nicht in die Kontrastbildung miteinbezogen, keine weitere Berücksichtigung fand. Reaktionen der rechten Hand bzw. des rechten Arms wurden bei Stimulation der Kortexpunkte 7–10 sowie der Punkte 12 und 13A (kein Marker, jedoch nahe Punkt 13) generiert. Durch die Auswahl eines verhältnismäßig hohen Schwellenwerts erstreckten sich die funktionellen Aktivierungen teilweise über sehr große Kortexareale. Folglich waren alle Stimulationspunkte, unabhängig davon, ob durch ihre Stimulation eine Reaktion provoziert wurde oder nicht, in oder direkt angrenzend an eine funktionelle Aktivierungswolke.

Abbildung 3.5: OP-Foto (links) und Screenshot-Ausschnitt (rechts) von Stimulationspunkt 13, Patient Nr. 5



Fotografie des Operationssitus (links) mit Papiermarkern 1–13 zur DECS; axialer Screenshot-Ausschnitt (rechts) mit funktionellem Hand- (Magenta-ausgefüllte Bereiche) und Zungenareal (grün ausgefüllte Bereiche) und Pointerposition auf Stimulationspunkt 13; Patient Nr. 5

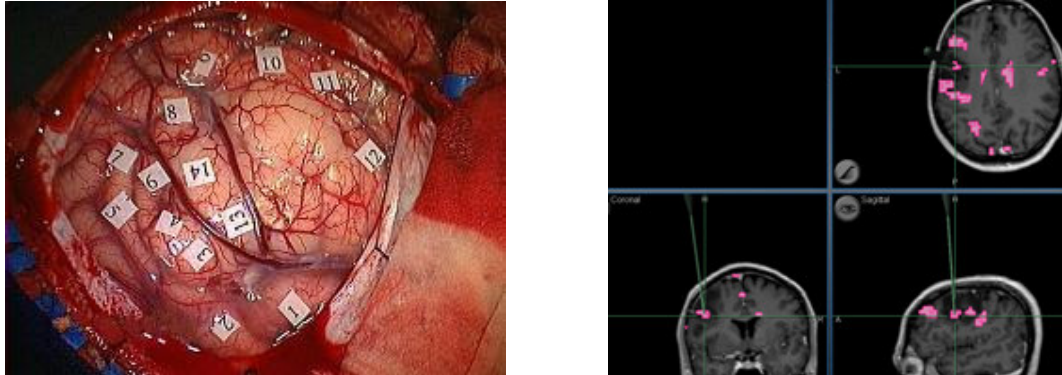
3.3.2 Sprache

Patientin Nr. 23 wurde durch den Edinburgh-Händigkeit-Fragebogen als Rechtshänderin (+100) klassifiziert. Während der fMRT-Untersuchung führte die Patientin das Paradigma „Benennen_Generieren“ aus. Auch zur späteren Kontrastbildung wurden die funktionellen Daten aus der Benenn- und Generieraufgabe bei einem Schwellenwert von $p < 0,00005$ abgebildet. Zur Operation des linksfrontal gelegenen Astrozytoms (WHO Grad III) konnte dieser in der Neuronavigation visualisierte Kontrast dann bei der Planung der Kraniotomie genutzt werden. Mittels DECS wurden daraufhin 14 Kortexpunkte im Tumorangrenzenden Gewebe exploriert.

Bei DECS des Kortexpunkts 1 konnte eine Handbewegung der Patientin rechts provoziert werden, während die Stimulation des Kortexpunkts 2 eine sensorische Empfindung des rechten Arms auslöste. Nachdem weder Sensorik noch Motorik in dem gewählten fMRT-Kontrast abgebildet wurden, zeigte sich auch keine Aktivität in der Umgebung dieser Stimulationspunkte. Auch die Stimulation der Punkte 6, 8 und 10–14 konnte keine Sprach-/Sprechstörungen provozieren, wobei sich die Punkte 10–13 auch nicht in der Umgebung einer funktionellen Aktivierung befanden. Die Stimulationen der Punkte 3–5 und 7 lösten sprechmotorische Störungen der Zunge und des Munds aus und lagen unter 1 cm von der nächstgelegenen fMRT-Aktivierung entfernt. Der einzige Punkt, der eine Sprachstörung in Form einer

aphasischen Störung auslöste, lag bei Betrachtung der funktionellen Bilddaten inmitten einer singulären fMRT-Aktivierung (Abbildung 3.6).

Abbildung 3.6: OP-Foto (links) und Screenshot (rechts) von Stimulationspunkt 9, Patientin Nr. 23

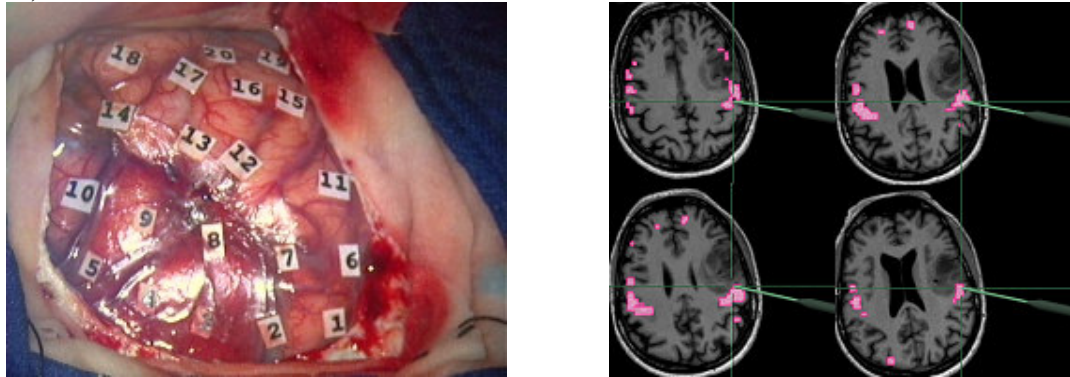


Fotografie des Operationssitus (links) mit Papiermarkern 1–14 zur DECS; Screenshot (rechts) von Stimulationspunkt 9 mit funktionellen Aktivierungen (Magenta-ausgefüllte Bereiche) und Pointerposition auf Stimulationspunkt 9 in drei Ebenen; Patientin Nr. 23

Eine intrakranielle Raumforderung der *Patientin Nr. 24* wurde durch ein Anfallsleiden mit Sprachstörungen symptomatisch. Im Rahmen einer Biopsie zur Klärung der Tumordignität wurde bei der linkshändigen Patientin (–60) die Diagnose eines rechtsfrontalen Astrozytoms (WHO Grad III) gestellt. Die fMRT-Untersuchung, unter Durchführung des Paradigmas „Benennen_Generieren“, zeigte eine bihemisphärisch lokalisierte Sprachfunktion. Zur intraoperativen Darstellung sprachrelevanter Areale wurde ein Kontrast aus der alleinigen Benennaufgabe bei einem Schwellenwert von $p < 0,05$ verwendet. Die Patientin wurde während der Operation und somit auch über den Zeitraum des intraoperativen Sprachmonitorings in der Kombination aus einem Vakuumkissen und einer Kinder-Mayfieldhalterung gelagert. Während der Operation konnten 20 Kortexpunkte der rechten Hirnhemisphäre elektrisch stimuliert werden. Diese Punkte lagen im Bereich zwischen der kaudalen Präzentralregion und dem Gyrus frontalis medius et inferior. Durch Stimulation der Kortexpunkte 1, 6, 7 und 11 konnten Störungen der Sprechmotorik provoziert werden. Im Detail waren das 3 Sprecharreste und 1 Sprechstörung. Außerdem konnte 1 aphasischer Arrest bei Stimulation des Kortexpunkts 8 provoziert werden. Von insgesamt 15 Stimulationspunkten ohne Reaktion lagen bei Betrachtung der funktionellen Aktivierungen lediglich 3 Punkte in der Nähe einer fMRT-Wolke. 3 der 4 Punkte, die mit sprechmotorischen Störungen assoziiert waren, lagen innerhalb einer fMRT-Aktivierungs-

wolke, während der 4. Punkt direkt an eine Aktivierungswolke angrenzte (Abbildung 3.7). Auch der Punkt des AA grenzte direkt an ein funktionell aktiviertes Areal.

Abbildung 3.7: OP-Foto (links) und Screenshot-Ausschnitte (rechts) der Stimulationspunkte 1, 6, 7 und 11, Patientin Nr. 24

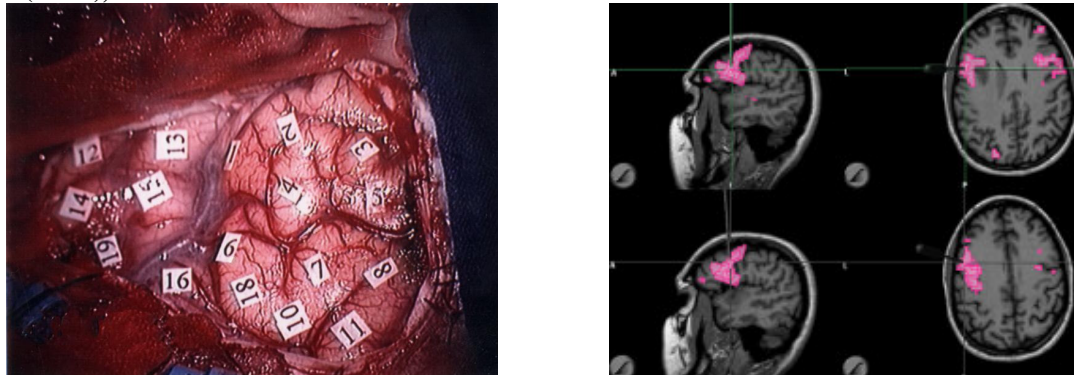


Fotografie des Operationssitus (links) mit Papiermarkern 1–20 zur DECS; axiale Screenshot-Ausschnitte (rechts) mit funktionellen Aktivierungen (Magenta-ausgefüllte Bereiche) und Pointerposition auf den Stimulationspunkten 1, 6, 7 und 11 (von links oben nach rechts unten); Patientin Nr. 24

Patientin Nr. 25 litt zum Studienzeitpunkt an einem die Inselregion agitierenden, links frontotemporal lokalisierten Astrozytom (WHO Grad II). Die rechtshändige Patientin (+100) führte während der fMRT-Untersuchung das Paradigma „Semantik_Generieren“ aus. Die funktionellen Aktivierungen der Assoziationsaufgabe wurden nach Abziehen aller Aktivierungen der Kontrollbedingung bei einem Schwellenwert von $p < 0,005$ abgebildet. Die Patientenregistrierung wurde hier unter Verwendung eines am Kopf fixierten Navigationssterns durchgeführt. Trotz der zum Teil ausgeprägten Kopfbewegungen während des Sprachmonitorings konnte somit eine korrekte Speicherung der Stimulationsdaten garantiert werden. Intraoperativ wurden dann, nach Eröffnung der Dura mater, 17 Kortexpunkte mittels DECS evaluiert (Abbildung 3.8). Reproduzierbare Sprachstörungen ließen sich an 5 verschiedenen Punkten auslösen. Sprechmotorische Störungen ließen sich aufgrund der Kraniotomiegrenzen (Gyrus frontalis medius bis Gyrus temporalis superior) nicht auslösen. An den Kortexpunkten 7 und 15 konnten jeweils AA generiert werden. Bei Stimulation der Punkte 4, 12 und 18 konnten jeweils AD ausgelöst werden. Diese Stimulationspunkte waren in einem Bereich zwischen dem kranialen Temporallappen und dem Operculum lokalisiert. Die Ergebnisse der DECS wurden durch die Lokalisationen der fMRT-Aktivierungen insofern bestätigt, indem bis auf einen, mit einer

Sprachstörung assoziierten Punkt alle weiteren in einem Umkreis von < 1 cm zu einer fMRT-Aktivierung lagen. Jedoch lagen auch all die Kortexpunkte, bei denen keine Reaktionen generiert werden konnten, in einem Umkreis von < 1 cm zu einer fMRT-Aktivierung.

Abbildung 3.8: OP-Foto (links) und Screenshot-Ausschnitte (rechts) von Stimulationspunkt 4 (oben) und 7 (unten), Patientin Nr. 25

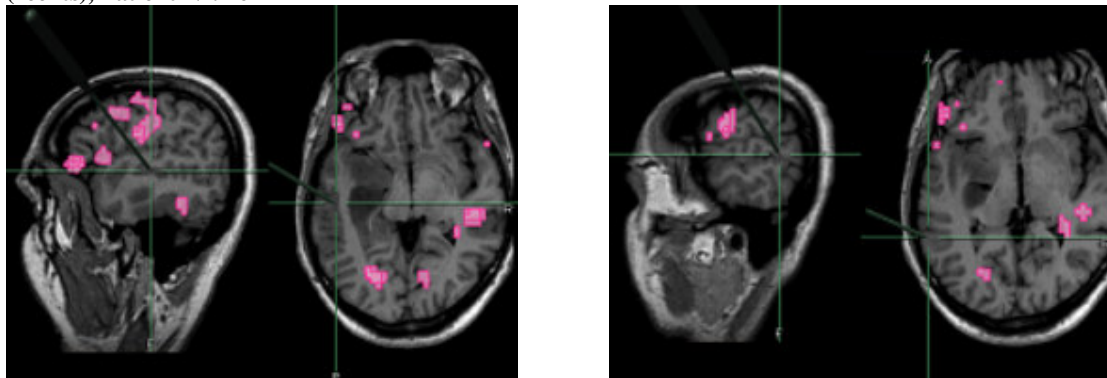


Fotografie des Operationssitus (links) mit Papiermarkern 1–8, 10–16 und 18–19 zur DECS; Screenshotausschnitte (rechts) in Sagittalebene (linke Spalte) und Axialebene (rechte Spalte) mit funktionellen Aktivierungen (Magenta-ausgefüllte Bereiche) und Pointerposition auf den Stimulationspunkten 4 (oben) und 7 (unten); Patientin Nr. 25

Patient Nr. 26 wurde aufgrund der geplanten Resektion eines linkstemporal gelegenen Astrozytoms (WHO Grad II) in diese Untersuchungsreihe aufgenommen. Somit wurde die Tumoresektion des 38-jährigen Rechtshänders nach Durchführung eines intraoperativen Sprachmonitorings durchgeführt. Zur Erhebung der funktionellen Daten führte der Patient das Paradigma „Benennen_Generieren“ aus, welches nach Berechnung der SPMs bei einem Schwellenwert von $p < 0,001$ in Form des Aktivierungskontrasts abgebildet wurde. Der Kopf des Patienten wurde während der Operation in einem Vakuumkissen gelagert und über eine Kinder-Mayfield-halterung fixiert. Im Rahmen des Sprachmonitorings wurden dann 20 Kortexpunkte in einem Bereich zwischen dem Gyrus frontalis inferior und dem Gyrus angularis stimuliert. Die Positionen von 11 der direkt elektrokortikal stimulierten Punkte konnten in Form von Screenshots auf der Neuronavigationseinheit abgespeichert werden. Reproduzierbare Sprach- bzw. Sprechstörungen wurden bei insgesamt 6 Punkten provoziert. Neben zwei Sprecharresten in den Brodmann-Arealen 21 und 22 (Abbildung 3.9) konnte eine Sprechstörung im Bereich der Area 40 ausgelöst werden. Auch beim Auslösen von zwei aphasischen Arresten und einer aphasischen

Störung waren zuvor Punkte im Bereich der Brodmann-Areale 21 und 22 stimuliert worden. Bei Betrachtung der funktionellen Aktivierungen lagen 3 der mit Reaktionen stimulierten 6 Punkte weiter als 1 cm zur nächstgelegenen fMRT-Wolke entfernt. 2 von 5 Kortexpunkten ohne Reaktion lagen näher als 1 cm zur nächst-gelegenen Aktivierung.

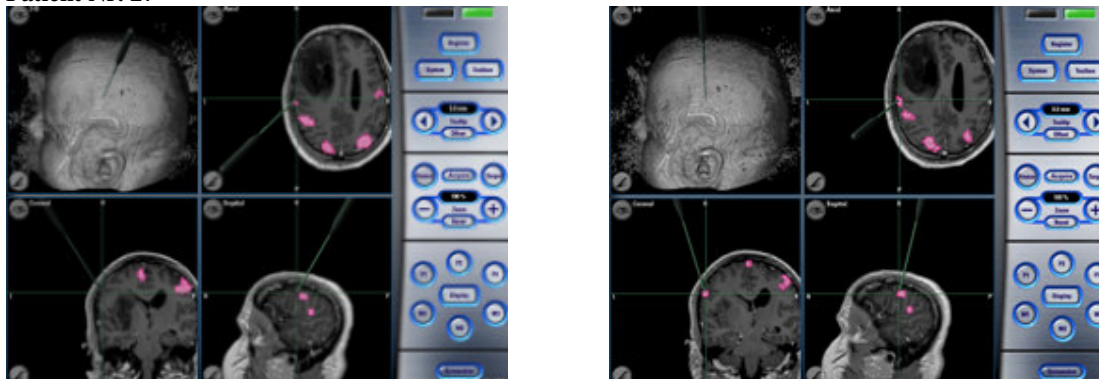
Abbildung 3.9: Screenshot-Ausschnitte von Stimulationspunkt 6 (links) und Stimulationspunkt 11 (rechts), Patient Nr. 26



Screenshot-Ausschnitte (sagittal und axial) mit funktionellen Aktivierungen (Magenta-ausgefüllte Bereiche) und Pointerposition auf Stimulationspunkt 6 (links) und Stimulationspunkt 11 (rechts); Patient Nr. 26

Patient Nr. 27 wurde nach zwei Episoden von Wortfindungsstörungen einer kranialen Bildgebung zugeführt. Hier zeigte sich eine große, linksfrontal gelegene Raumforderung. Im Rahmen seiner stationären Versorgung willigte der rechtshändige Patient (+85,7) in eine fMRT-Untersuchung der Sprachregionen ein. Dabei wurde das Paradigma „Benennen_Generieren“ untersucht. Zur intraoperativen Darstellung der funktionellen Sprachareale wurde ein Kontrast der alleinigen Benennaufgabe gewählt. Der Schwellenwert für diesen Kontrast wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Auch bei diesem Patienten konnten die Registrierung sowie die Tumorresektion nach Fixierung eines Navigationssterns innerhalb der Schädelkalotte durchgeführt werden. Aufgrund der großen Tumormasse und der damit verbundenen großen Kraniotomie konnte bei diesem Patienten ein ausgedehntes Kortexareal von insgesamt 34 Punkten elektrisch stimuliert werden. Dabei konnten jedoch an lediglich 3 Punkten (7, 28 und B) Sprachstörungen in Form von aphasischen Störungen provoziert werden. Diese Punkte lagen alle in einem Umkreis von unter 1 cm zu einer funktionellen Aktivierung (Abbildung 3.10). Bis auf wenige Ausnahmen lagen die Kortexpunkte ohne Reaktion deutlich über 1 cm von den fMRT-Aktivierungen entfernt.

Abbildung 3.10: Screenshot von Stimulationspunkt 7 (links) und Stimulationspunkt B (rechts), Patient Nr. 27



Screenshot mit Pointerposition auf Stimulationspunkt 7 (links) und Stimulationspunkt B (rechts) mit funktionellen Aktivierungen (Magenta-ausgefüllte Bereiche) in drei unterschiedlichen Ebenen und 3-D-Rekonstruktion; Patient Nr. 27

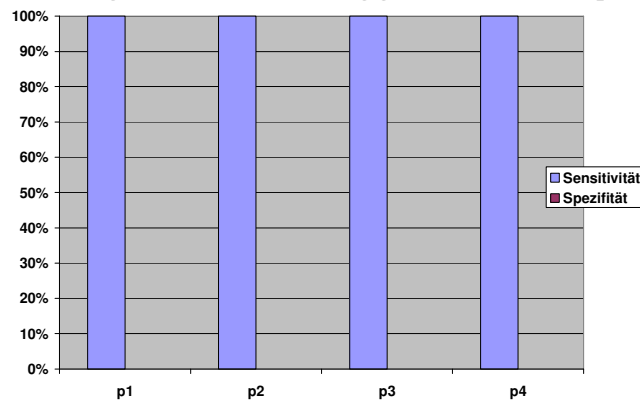
3.4 Verschiedene Schwellenwerte

Nachfolgend soll hier die Frage nach einer Schwellenwertabhängigkeit der Validität von fMRT-Daten beleuchtet werden. Hierzu wurde jeder stimulierte Kortexpunkt eines Patienten bei 4 unterschiedlichen Schwellenwerten betrachtet. Für jeden der 4 Schwellenwerte wurden, entsprechend dem Schema aus Abschnitt 2.7.1, Vier-Felder-Tafeln angefertigt. Nachdem die Kortexpunkte dann abhängig von ihrer Lage zu den funktionellen Aktivierungen den jeweiligen Kategorien (Reaktion/keine Reaktion und fMRT-Aktivierung ≤ 1 cm/ > 1 cm entfernt) zugeordnet wurden, konnten Sensitivität und Spezifität dann schwellenwertabhängig kalkuliert werden.

3.4.1 Motorik

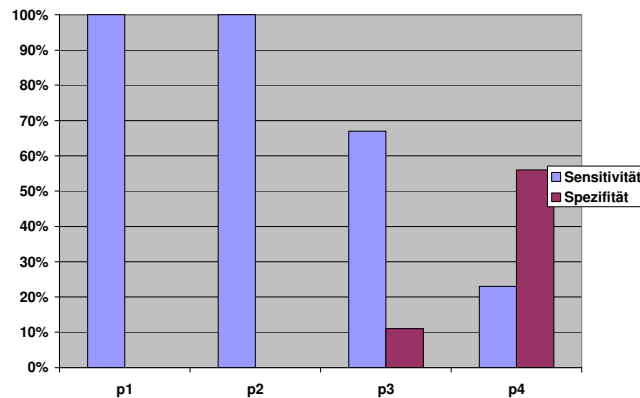
Bei Patientin Nr. 1 wurden 5 Punkte im direkten Umfeld des Handareals stimuliert. Sowohl der Punkt, der mit der Folge einer Handbewegung stimuliert wurde, als auch die weiteren 4 Punkte, die keine Reaktion auslösten, lagen bei der intraoperativ angewandten Schwelle im Bereich einer fMRT-Aktivierung. Dieser Sachverhalt bestand auch bei Variation der Schwellenwerte im Rahmen der als signifikant geltenden 4 hier verwandten Schwellenwerte fort. Sowohl bei sehr hohen als auch bei sehr niedrigen Schwellenwerten lagen alle Punkte im Umkreis von unter 1 cm zu einer fMRT-Aktivierung. Daraus folgt eine gleichbleibende Sensitivität von 100 % und Spezifität von 0 %.

Abbildung 3.11: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 1



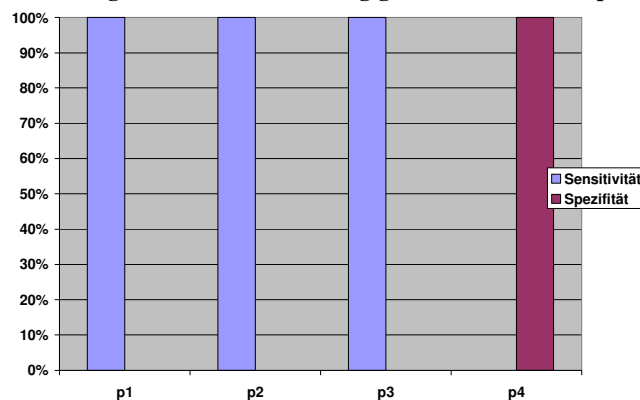
Bei Patient Nr. 2 lagen bei einem Schwellenwert von $p < 0,05$ alle Stimulationspunkte inklusive derer, die keine Handbewegung auslösten, in einem Umkreis von unter 1 cm zu einer fMRT-Aktivierung. Zwar rückten bei Reduzierung des Schwellenwerts auf die hier angewandte höchste Schwelle Punkte ohne Reaktion aus dem Bereich einer funktionellen Aktivierung, jedoch waren dann auch Punkte, die mit Handbewegungen assoziiert waren, außerhalb eines funktionell aktivierten Areals. Bei der hier verwandten höchsten Schwelle lagen die Sensitivität bei 23 % und die Spezifität bei 56 %.

Abbildung 3.12: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 2



Wie im ersten Fall, so wurde auch bei Patient Nr. 3 ein sehr kleines Kortexareal untersucht. Bei Betrachtung der Abbildung 3.13 muss davon ausgegangen werden, dass die Auflösung der fMRT nicht ausreicht, um die Funktionalität zweier nah beieinanderliegender Kortexpunkte zu unterscheiden. Dies wird deutlich durch den Umschlag des Verhältnisses Sensitivität zu Spezifität vom Schwellenwert p3 (100%/0%) zum Schwellenwert p4 (0%/100%).

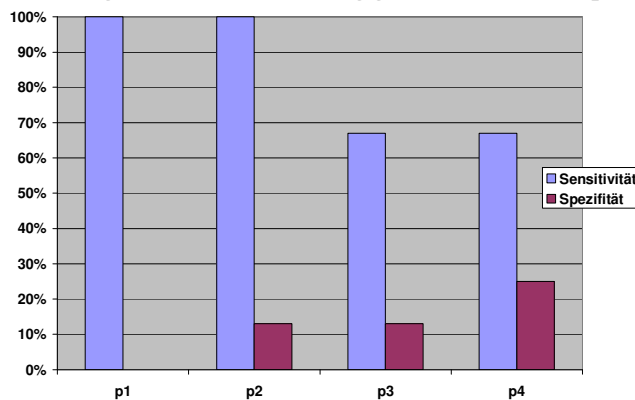
Abbildung 3.13: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 3



Ähnlich dem Patienten Nr. 2 wurde auch bei Patient Nr. 5 ein größeres Kortexareal mittels DECS evaluiert. Auch das hier dargestellte Diagramm verhält sich ähnlich zu dem von Patient Nr. 2. Bei dem Schwellenwert von $p < 0,05$ lag die Spezifität bei 0%, während die Sensitivität 100% betrug. Bei der höchsten hier beschriebenen Schwelle war die Spezifität zwar auf 25 % angestiegen, die Sensitivität jedoch auf 67 % gefallen. Bei dieser Schwelle lagen 2 der 6 mit Hand- oder Armbewegungen

assoziierten Kortexpunkte über 1 cm von einem fMRT-aktivierten Areal entfernt. Lediglich 2 der 8 Kortexpunkte ohne Reaktion lagen bei diesem Schwellenwert außerhalb eines als fMRT-aktiviert klassifizierten Areals.

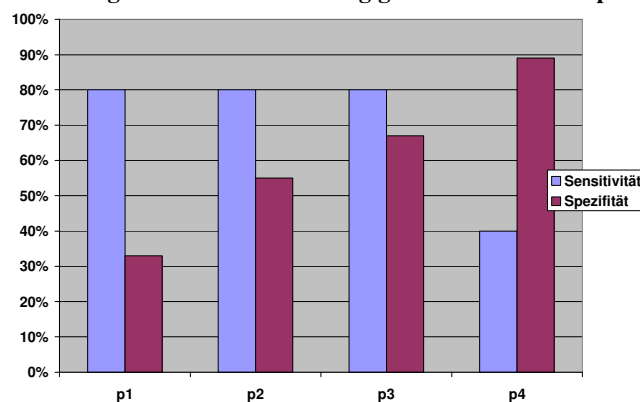
Abbildung 3.14: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 5



3.4.2 Sprache

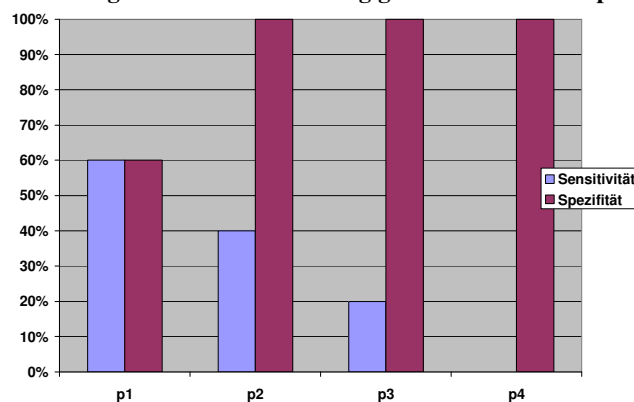
Bei Patientin Nr. 23 zeigt die Abbildung 3.15, dass mit Veränderung der p-Werte eine deutliche Steigerung der Spezifität erreicht werden konnte. So konnte bei der zweithöchsten hier dargestellten Schwelle eine Sensitivität von 80 % und Spezifität von 67 % errechnet werden. Eine weitere Erhöhung der Schwelle konnte zwar die Spezifität auf 89 % steigern, gleichzeitig sank aber auch die Sensitivität auf 40 %. Damit läge bei Patientin Nr. 23 der Schwellenwert mit der besten Auflösung zur Darstellung funktionell aktiver Kortexareale im Bereich von $p < 0,00001$.

Abbildung 3.15: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 23



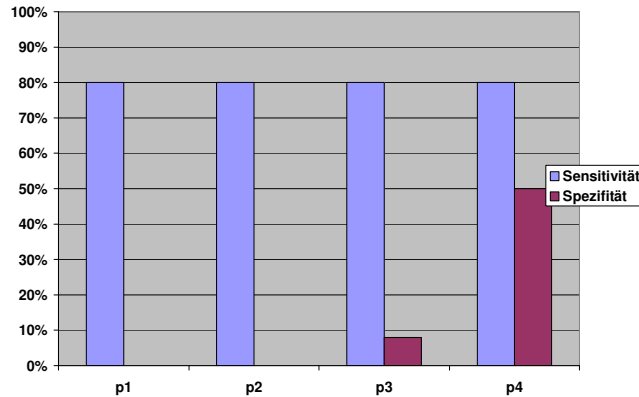
Auch bei Patientin Nr. 24 verhalten sich Sensitivität und Spezifität bei Erhöhung der Schwelle gegensinnig. Während die Spezifität bei Erniedrigung des Schwellenwerts stieg, fiel jedoch die Sensitivität. Die Spezifität von 100 % bei dem niedrigsten in Abbildung 3.16 aufgeführten Schwellenwert ist dadurch begründet, dass bei diesem Schwellenwert alle Kortexpunkte über 1 cm zu einer fMRT-Aktivierung entfernt lagen. Nachdem damit auch Kortexpunkte, welche Sprach- oder Sprechfunktionen kodierten, außerhalb der fMRT-Wolken lagen, war die Sensitivität gleich 0 %. In diesem Falle sollte ein Schwellenwert zwischen p1 und p2 als die bestmögliche Kontrastierung zur funktionellen Darstellung sprachrelevanter Kortextareale bei Patientin Nr. 24 angesehen werden.

Abbildung 3.16: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 24



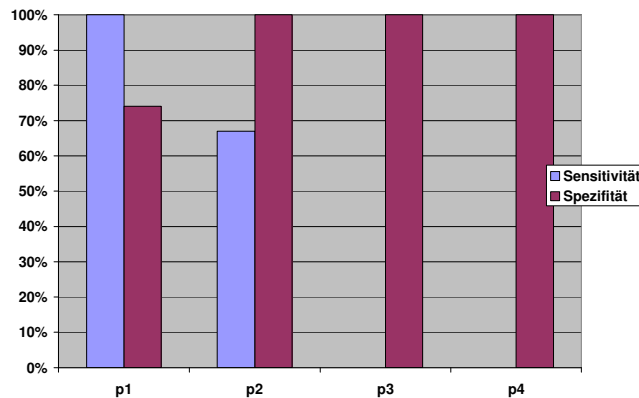
Bei Auswertung der schwellenabhängigen Gütemerkmale für Patientin 25 zeigte sich eine gleichbleibende Sensitivität über alle 4 untersuchten Schwellen hinweg. Die Spezifität war im vorliegenden Fall hingegen mit unter 10 % über die ersten 3 untersuchten Schwellen (p1 bis p3) hinweg mangelhaft. Bei der höchsten Schwelle zeigte sich bei einer Sensitivität von 80 % eine Spezifität von 50 %. Für Patientin 25 ergibt sich damit die bestmögliche Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden bei dem Schwellenwert p4.

Abbildung 3.17: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 25



Wie in Abbildung 3.18 dargestellt, bestand der Schwellenwert mit der höchstmöglichen Sensitivität und Spezifität für Patient Nr. 27 in dem höchstmöglichen noch signifikanten Schwellenwert von $p < 0,05$. Bei Erniedrigung des Schwellenwerts fiel die Sensitivität schon bei einem Schwellenwert von $p < 0,00001$ auf 0 % ab. Bei dem Schwellenwert $p < 0,0005$ waren noch 2 der 3 mit Sprachstörungen assoziierten Kortexpunkte richtig positiv, während bei dem nächstniedrigeren Schwellenwert alle 3 Kortexpunkte falsch negativ wurden. Bei Patient Nr. 27 wurde eine Vielzahl von Kortexpunkten ohne Reaktion stimuliert. Die Lage dieser Punkte außerhalb der funktionell aktiven Kortexareale wird in Abbildung 3.18 durch die hohe Spezifität reflektiert.

Abbildung 3.18: Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 27



3.5 t-Werte der Kortexpunkte

Im letzten Teil der Ergebnisse wurden alle stimulierten Kortexpunkte nochmals einzeln ausgewertet. Die errechneten Zahlenwerte dieser im Methodenteil beschriebenen Auswertung sind in den folgenden Tabellen der Motorik- und Sprachpatienten aufgeführt. Im Teil der Sprachpatienten sind einige t-Werte mit negativen Vorzeichen zu finden. Diese müssen als Fehler angesehen werden und wurden bei den folgenden Beschreibungen ausgeschlossen. Zusätzlich sind auch im Abschnitt der Motorikpatienten Stimulationspunkte mit t-Werten von 0 zu finden. Diese Punkte lagen meist außerhalb des Schädels und somit außerhalb der SPMs. Da die Koordinaten der Kortexpunkte anhand der Lage der Punkte auf den Screenshots bestimmt wurden, konnten diese u. a. durch den Brainshift von den real stimulierten Punkten abweichen. Unter diesem Aspekt ist auch die anatomische Zuordnung der Punkte mittels des Stereotaxie-Atlas von Talairach and Tournoux (1988) zu betrachten.

3.5.1 Motorik

In Tabelle 3.3 sind die bei Patientin Nr. 1 stimulierten Punkte einzeln aufgeführt. Die anatomische Zuordnung der Punkte im Bereich des Gyrus precentralis stimmt mit der Lage der Papiernummern auf dem Operationsfoto überein (siehe Abbildung 3.1). Auch die Position des Stimulationspunkts 4 im Bereich des kortikalen Handareals sowie die Lage der Stimulationspunkte 1–3 im Bereich des Sulcus precentralis lassen sich mit den Reaktionen unter DECS vereinbaren. In Tabelle 3.3 fällt außerdem auf, dass der Kortexpunkt 4 auch derjenige mit dem höchsten t-Wert ist. Auch wenn die berechneten Distanzen und t-Werte nur näherungsweise betrachtet werden sollten, so fällt doch der vergleichsweise hohe t-Wert des Kortexpunkts 4 auf. Dies wird auch bei Betrachtung der Punkte unter dem „optimalen Schwellenwert“ deutlich. Kortexpunkt 4 liegt mit 2,67 mm am weitesten von einem nicht aktivierten Voxel entfernt. Letztlich liegen jedoch bei beiden untersuchten Schwellenwerten (Distanz a und b) die Kortexpunkte 3 und 4 im Bereich aktivierter Voxel. Somit wurde bei der „optimalen Schwelle“ von $t = 7,9$ eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 50% errechnet.

Tabelle 3.3: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 1

Patientin Nr. 1	Stimulations- punkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Hand p < 0,0005	1	Gyrus precentralis, Area 6 (1–2, E2, c)	/	0	2,74	3,33
	2	Gyrus precentralis, Area 6 (1–2, E2, bc)	/	5,73	1,88	3,03
	3	Gyrus precentralis, Area 6 (2, E2, c)	/	8,02	–2,46	–2,46
	4	Gyrus precentralis, Area 6 (2, E2, c)	Hand	10,12	–2,67	–2,67
	5	Gyrus precentralis, Area 6 (2, E2, c)	/	8,96	–3,19	–2,5
Optimaler Schwellenwert						7,9

Bei Betrachtung der Tabelle 3.4 (Patient Nr. 2) fällt auf, dass die Reaktionen unter der DECS nicht mit den zu erwartenden Lokalisationen der Stimulationspunkte übereinstimmen. Vergleicht man das Operationsfoto (Abbildung 3.2) von Patient Nr. 2 mit den hier beschriebenen Lokalisationen der Kortexpunkte, so zeigt sich eine „Dorsalisierung“ dieser Stimulationspunkte in Relation zu deren Lage auf dem OP-Foto. Auf dem OP-Foto ist die kaudale Lage der Punkte 1–4, als auch die weiter kranial auf dem Gyrus precentralis gelegene Position der Punkte 5–13 zu sehen. Dies würde auch mit den Reaktionen der DECS übereinstimmen.

Diesen Zustand reflektieren auch die berechneten t-Werte, indem zwischen der Höhe dieser und den Reaktionen unter DECS kein Zusammenhang erkennbar ist. Die Sensitivität von 100 % bei dem Schwellenwert p2 in Abbildung 3.12 wird auch durch die Distanzberechnung a ($p < 0,0001$) reflektiert, indem bis auf Punkt 11 und 14 alle Punkte unter 1 cm zu einer funktionellen Aktivierung liegen. Gleichzeitig befindet sich jedoch bei dem „OP-Schwellenwert“ keiner der Punkte direkt in einer Aktivierungswolke. Auch die Darstellung der Stimulationspunkte bei der „optimalen Schwelle“ zeigt eine unsystematische Lage innerhalb und außerhalb der Aktivierungen. Daraus folgen die berechnete Sensitivität von 67 % und Spezifität von 34 % bei einem t-Wert von 2.

Tabelle 3.4: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 2

Patient Nr. 2	Stimulationspunkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Hand p < 0,0001	1	Lobulus parietalis inferior, Area 40 (2, FG, c)	/	0	7,85	4,61
	2	Lobulus parietalis inferior, Area 40 (2, F, c)	/	0	3,5	1,9
	3	Lobulus parietalis inferior, Area 40 (2–3, F, cd)	/	5,06	2,09	–2,92
	4	Gyrus postcentralis, Area 2 (3, EF, cd)	/	4,61	2,81	–2,48
	5	Lobulus parietalis superior, Area 7 (2, G, bc)	Hand	0	2,59	1,92
	6	Gyrus postcentralis, Area 2 (2, F, c)	Hand	3,11	5,94	–2,88
	7	Gyrus postcentralis, Area 2 (2, F, c)	Hand	2,84	7,12	–2,29
	8	Lobulus parietalis inferior, Area 40 (2–3, F, cd)	Hand	1,91	8,89	3,01
	9	Lobulus parietalis superior, Area 7 (1–2, G, bc)	Hand	4,95	2,6	–2,26
	10	Lobulus parietalis superior, Area 7 (1, FG, bc)	Hand/ Unterarm	3,46	6,09	–2,91
	11	Gyrus postcentralis, Area 2 (1–2, F, bc)	Hand	3,09	11,02	–4,15
	12	Gyrus postcentralis, Area 3 (2, E3, c)	Hand	2,72	6,96	–3,17
	13	Gyrus precentralis, Area 4 (2, E3, c)	Hand	1,27	7,98	3,24
	14	Gyrus precentralis, Area 4 (1, EF, ab)	/	1,61	11,6	3,19
	15	Gyrus precentralis, Area 6 (1, E3, a)	/	2,65	7	–2,01
	16	Gyrus precentralis, Area 4 (1, F, a)	/	2,63	3,86	–3,16
	17	Gyrus precentralis, Area 6 (1, E3, a)	/	3,99	4,7	–4,64
	18	Gyrus precentralis, Area 4 (1, EF, a)	/	3,49	2,68	–4,13
Optimaler Schwellenwert						2,0

Trotz der zuvor angesprochenen kleinen Kraniotomie bei Patient Nr. 3 lässt sich auch hier ein geringer Shift der in Tabelle 3.5 aufgeführten Lokalisationen vermuten. Während der Stimulationspunkt Nr. 4 bei Betrachtung der Screenshots suprakortikal lag, befanden sich die Punkte 1–3 im Bereich des Gyrus postcentralis. Bei Nichtbetrachtung des Stimulationspunkts 4 zeigen sich höhere t-Werte bei den Punkten, die eine Handreaktion auslösen konnten. Auch lagen diese bei der Distanzmessung a näher an einem aktivierten Voxel bzw. bei Distanz b weiter innerhalb eines aktiven Voxels. Insgesamt sind die Unterschiede jedoch zu gering, um daraus klare Schlüsse ziehen zu können. Auch passen die Sensitivität von 67 % und Spezifität von 0 % bei

dem errechneten „optimalen Schwellenwert“ von $t = 3,48$ zu den schlechten Resultaten aus dem vorhergehenden Kapitel.

Tabelle 3.5: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 3

Patient Nr. 3	Stimulationspunkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Hand $p < 0,0001$	1	Gyrus postcentralis, Area 3 (1–2, F, b)	/	3,52	4,86	–2,05
	2	Gyrus postcentralis, Area 2 (2–3, EF, c)	Hand	5,44	2,64	–2,94
	3	Gyrus postcentralis, Area 3 (2–3, EF, bc)	Hand	4,88	4,55	–5,58
	4	Suprakortikal über Gyrus postcentralis	Hand	0	9,35	7,02
Optimaler Schwellenwert						3,48

Die in Tabelle 3.6 aufgelisteten Positionen der stimulierten Hirnrindenpunkte lassen sich mit dem intraoperativ angefertigten Kortextfoto von Patient Nr. 5 (Abbildung 3.5) vereinbaren. Die Punkte 7–13 sind auch auf dem Operationsfoto deutlich im Bereich des Gyrus precentralis zu erkennen. Aufgrund der suprakortikalen Lage aller Stimulationspunkte auf den Screenshots konnten keine t-Werte berechnet werden. Die Spalte der Distanzmessung a zeigt bei dem intraoperativen Kontrast von $p < 0,05$ alle Stimulationspunkte außerhalb einer fMRT-Aktivierung. Andererseits zeigt sich, wie auch in Abbildung 3.14, dass alle Punkte innerhalb eines Umkreises von bis zu 1 cm zu einer Aktivierung liegen. Bei Auswahl der „optimalen Schwelle“ sind alle Kortexpunkte, die eine Reaktion auslösen konnten, innerhalb eines funktionell aktivierten Areals lokalisiert. Bei diesem Schwellenwert sind jedoch auch alle Punkte ohne Reaktion funktionell aktiviert. Folglich ist bei einer Sensitivität von 100 % die Spezifität 0 %.

Tabelle 3.6: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 5

Patient Nr. 5	Stimulationspunkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Hand p < 0,05	1	Gyrus postcentralis, Area 2 (1, F, b)	Bein	/	10,19	-5,43
	2	Gyrus postcentralis, Area 2 (1, F, bc)	/	/	6,29	-9,05
	3	Lobulus parietalis inferior, Area 40 (2, G, c)	/	/	6,87	-17,25
	4	Lobulus parietalis inferior, Area 40 (2, F, c)	/	/	5,06	-23,54
	5	Gyrus postcentralis, Area 1 (2-3, EF, cd)	/	/	7,38	-25,49
	6	Lobulus parietalis inferior, Area 40 (4, F, d)	/	/	4,47	-21,33
	7	Gyrus precentralis, Area 4 (1, EF, ab)	Oberarm	/	7,35	-7,26
	8	Gyrus precentralis, Area 4 (1-2, EF, bc)	Hand	/	4,91	-10,62
	9	Gyrus precentralis, Area 4 (2, EF, c)	Hand	/	4,99	-14,61
	10	Gyrus postcentralis, Area 1 (2, F, c)	Hand	/	3,86	-20,13
	11	Gyrus postcentralis, Area 1 (3, EF, d)	/	/	5,75	-18,85
	12	Gyrus precentralis, Area 4 (1-2, F, c)	Oberarm	/	8,11	-5,04
	13	Gyrus precentralis, Area 4 (2, E2, c)	/	/	6,13	-12,08
	14	Gyrus precentralis, Area 4 (2, EF, c)	Hand	/	2,72	-13,3
Optimaler Schwellenwert						$-2,5 \times 10^{-4}$

3.5.2 Sprache

Kontrolliert man die Reaktionen unter DECS für Patientin Nr. 23 und vergleicht diese mit den „Lokalisationen der Stimulationspunkte“ (Tabelle 3.7), so lassen sich diese durchaus miteinander vereinbaren. Diese und auch die Zuordnung der weiter frontal gelegenen Stimulationspunkte 10–14 stimmen ferner auch mit dem Operationsfoto (Abbildung 3.6) überein. Die Betrachtung der Stimulationspunkte bei dem operativen Schwellenwert (Distanz a) zeigt, dass sowohl die Punkte 10–14 als auch die Punkte 1 und 2 über 1 cm von der nächstgelegenen fMRT-Aktivierung entfernt liegen. Dies trifft jedoch auch für Punkt 3 zu, dessen Stimulation einen Sprecharrest auslösen konnte. Bei den Kortexpunkten 4–9 zeigt sich sowohl bei den Distanzmessungen als auch bei den berechneten t-Werten keine Unterscheidung zwischen Punkten mit Reaktion zu den Punkten ohne. Diese Resultate werden auch nach Berechnung der Sensitivität von 60 % und der Spezifität von 55 % bei dem „optimalen Schwellenwert“ deutlich.

Tabelle 3.7: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 23

Patientin Nr. 23	Stimulations- punkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Benennen_Generieren $p < 0,00005$	1	Gyrus precentralis, Area 4 (1, EF, b)	Handmotorik	-2,56	19,35	15,85
	2	Gyrus postcentralis, Area 1 (1-2, EF, b)	Handsensorik	-4,18	17,91	13,36
	3	Gyrus precentralis, Area 4 (2-3, EF, bc)	SA/Mund- Gesichtsmotorik (Anfall)	-2,48	15,21	6,31
	4	Gyrus precentralis, Area 4 (3, E2, c)	SA/Mundmotorik (Anfall)	2,72	10,18	2,06
	5	Gyrus postcentralis, Area 2 (3, EF, c)	Mundmotorik	4,09	3,98	-2,54
	6	Gyrus precentralis, Area 4 (3-4, E3, c)	/	5,68	4,93	-7,59
	7	Gyrus precentralis, Area 4 (3-4, E3, c)	Zungenmotorik	6,15	-2,03	-6,3
	8	Gyrus precentralis, Area 4 (4-5, E2, cd)	/	5,93	2,92	-6,46
	9	Gyrus precentralis, Area 4 (4-5, E1, cd)	AD	5,37	2,28	-9,23
	10	Gyrus frontalis medius, Area 6 (4-5, DE, c)	/	4,91	12	-5,41
	11	Gyrus frontalis medius, Area 6 (4-5, D, c)	/	1,61	18,93	3,14
	12	Gyrus frontalis superior, Area 6 (1-2, DE, b)	/	1,88	10,57	3,31
	13	Gyrus precentralis, Area 4 (2, E2-3, c)	/	-0,74	18,94	7,73
	14	Gyrus precentralis, Area 4 (3, E2-3, c)	/	4,16	10,67	-3,86
Optimaler Schwellenwert					2,76	

Wie bereits beschrieben, reflektieren t-Werte von 0 eine Lage außerhalb der errechneten SPMs. Die t-Wertberechnung für Patientin 24 ergab, wie in Tabelle 3.8 dargestellt, nicht nur Zahlenwerte von 0 (Punkte 15–20), sondern auch mehrfach negative Zahlenwerte. Aus diesem Grund ist hier eine sinnvolle Bewertung nicht möglich. Bei der Distanzmessung a zeigt sich, dass die Kortexpunkte 12–20 deutlich über 1 cm zu den fMRT-Aktivierungen entfernt lagen. Neben der Tatsache, dass bei diesem Schwellenwert ($p < 0,05$) keiner der Kortexpunkte direkt innerhalb einer Aktivierungswolke lag, zeigt sich auch, dass Punkte, die Sprach- oder Sprechstörungen provozieren konnten (7 und 11), über 1 cm von einem funktionell aktiven Areal entfernt lagen. Dies steht jedoch im Gegensatz zur Darstellung der Kortexpunkte in Abbildung 3.7, in der sich die mit Reaktion stimulierten Punkte 7 und 11 direkt an einer fMRT-Wolke befinden. Mutmaßlicher Grund hierfür ist eine differente

Überlagerung der anatomischen und funktionellen Datensätze im Rahmen der Korregistrierung, verglichen mit der Fusionierung. Eine Sensitivitäts-/Spezifitätsbewertung (60%/80%) der „Distanz b“-Berechnung erscheint damit sinnlos.

Tabelle 3.8: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 24

Patientin Nr. 24	Stimulations- punkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Benennen $p < 0,05$	1	Gyrus precentralis, Area 4 (3, E2, cd)	SA	4,21	2,36	-6,63
	2	Gyrus precentralis, Area 6 (4, E1, cd)	/	2,69	3,96	-2,47
	3	Gyrus precentralis, Area 4 (4-5, E2, c)	/	-4,42	8,11	3,08
	4	Gyrus frontalis medius, Area 6 (4, D, c)	/	-0,09	7,87	2,61
	5	Gyrus frontalis medius, Area 9 (4-5, D, c)	/	2,33	4,87	-4,39
	6	Sulcus centralis, Area 4 (4-5, E3, c)	SA	3,86	2,72	-3,63
	7	Gyrus precentralis, Area 4 (4, E1, c)	SA	0,01	11,69	1,96
	8	Gyrus precentralis, Area 6 (5, DE, c)	AA	2,52	5,52	-3,01
	9	Gyrus frontalis medius inferior, Area 8 (5, D, c)	/	4,39	2,78	-4,73
	10	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (6, D, c)	/	-2,8	8,16	3,22
	11	Gyrus precentralis, Area 6 (6, DE, cd)	SD	-6,2	12,5	6,94
	12	Gyrus precentralis, Area 6 (7, D, c)	/	-4,27	17,45	6,97
	13	Gyrus precentralis, Area 6 (6-7, D, cd)	/	-4,06	12,14	3,95
	14	Gyrus frontalis inferior, Area 45 (7, CD, cd)	/	-2,64	12,88	6,47
	15	Gyrus precentralis, Area 4/6 (7-8, D, d)	/	0	24,42	14,32
	16	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (9, D, cd)	/	0	21,44	10,43
	17	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (8, D, d)	/	0	17,2	8,02
	18	Gyrus frontalis inferior, Area 45 (7-8, CD, cd)	/	0	16,87	5,37
	19	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (7, D, cd)	/	0	15,09	8,19
	20	Gyrus temporalis inferior, Area 22 (9, D, d)	/	0	24,91	13,19
					Optimaler Schwellenwert	0,14

Bei den berechneten t-Werten für Patientin Nr. 25 zeigten sich für die Kortexpunkte, die Sprachstörungen provozieren konnten, Zahlenwerte von 0–9,1. Insgesamt konnte auch hier die differenziertere Auswertung keine klaren Unterschiede zwischen den funktionell aktiven Arealen, also den mit Sprachstörungen assoziierten Punkten, zu den Kortexpunkten ohne Reaktionen zeigen. Für Patientin 25 ergeben sich bei dem „optimalen Schwellenwert“ eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 41 %.

Tabelle 3.9: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 25

Patientin Nr. 25	Stimulations- punkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Semantik_Generieren p < 0,005	1	Gyrus frontalis inferior, Area 45 (7, CD, cd)	/	3,69	2,74	2,74
	2	Gyrus frontalis inferior, Area 45 (7, C, cd)	/	8,45	–4,58	–4,58
	3	Gyrus frontalis medius, Area 9 (7, C, c)	/	6,57	–2,4	–2,83
	4	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (5–6, CD, c)	AD	9,1	–5,26	–6,01
	5	Gyrus frontalis medius, Area 45 (5–6, CD, cd)	/	4,68	3,34	–2,32
	6	Gyrus frontalis inferior, Area 45 (6, DE, cd)	/	8,22	–2,27	–3,78
	7	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (6, DE, d)	AA	5,4	–4,28	–4,96
	8	Gyrus precentralis, Area 6 (4–5, DE, cd)	/	4,99	3,96	–2,66
	10	Gyrus precentralis, Area 6 (4–5, DE, d)	/	7,25	–2,45	–2,86
	11	Gyrus precentralis, Area 6 (3–4, DE, d)	/	7,16	–3,11	–3,11
	12	Gyrus temporalis medius, Area 21 (9–10, DE, d)	AD	0	12,71	10,32
	13	Gyrus temporalis superior, Area 22 (8–9, DE, d)	/	1,49	7,74	7,74
	14	Gyrus temporalis medius, Area 21 (9, E1, d)	/	0	7,44	5,35
	15	Gyrus temporalis superior, Area 22 (8–9, DE, d)	AA	0	3,43	3,43
	16	Gyrus precentralis, Area 6 (7, E1, d)	/	0,42	4,12	4,12
	18	Gyrus precentralis, Area 6 (5–6, E1, d)	AD	1,97	5,67	5,02
	19	Gyrus temporalis superior, Area 22 (8–9, DE, d)	/	0	8,75	7,42
Optimaler Schwellenwert					4,67	

Die Berechnung der t-Werte für Patient Nr. 27 zeigte mit die höchsten t-Werte bei 2 von 3 Kortexpunkten (Punkt 7 und B), welche mit Sprachstörungen assoziiert waren. Auch der 3. Punkt (Kortexpunkt 25) zeigte mit einem t-Wert von 3,58 eine hohe Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Aktivität an. Ferner wurden für lediglich 5 der 27 ohne Reaktion stimulierten Kortexpunkte höhere t-Werte als 3 berechnet. So befanden sich auch lediglich 4 dieser Kortexpunkte ohne Reaktion in einem durch den „optimalen Schwellenwert“ als aktiviert definierten Areal (Punkt 23, 26, 27, 28). Nachdem jedoch Punkt 25 (AD) bei dem Schwellenwert von $t = 3,6$ als nicht aktiviert galt, folgt daraus insgesamt eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 85%.

Tabelle 3.10: Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 27

Patient Nr. 27	Stimulationspunkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Benennen $p < 0,05$	5	Gyrus precentralis, Area 4 (6–7, E1, d)	/	0,35	16,13	8,43
	6	Gyrus precentralis, Area 6 (5, E1, d)	/	2,77	5,83	3,51
	7	Gyrus precentralis, Area 4 (4, E2, d)	AD	4,63	2,32	–3,51
	8	Gyrus precentralis, Area 6 (7–8, D, d)	/	0,29	26,22	12,57
	9	Gyrus precentralis, Area 4 (6, E1, d)	/	0,35	15,42	8,56
	10	Gyrus precentralis, Area 6 (5, DE, d)	/	0,61	8,45	7,8
	11	Gyrus precentralis, Area 6 (D, 5, d)	/	1,89	5,34	3,31
	12	Gyrus precentralis, Area 6 (3–4, DE, cd)	/	1,79	10,17	5,48
	13	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (7, DE, d)	/	–0,76	30,42	22,49
	14	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (6, D, cd)	/	0,55	31,78	22,35
	15	Gyrus frontalis medius, Area 46 (6, C, c)	/	2,25	21,9	13,55
	16	Gyrus frontalis medius, Area 46 (6, C, bc)	/	2,59	17,6	13,65
	17	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (6, D, d)	/	–0,84	22,24	21,5
	18	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (5–6, D, c)	/	1,24	24,3	14,77
	19	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (5–6, CD, c)	/	3,06	11,54	3,06
	20	Gyrus frontalis medius, Area 46 (5–6, C, bc)	/	2,83	7,03	4,99
	21	Gyrus frontalis inferior, Area 44 (5–6, D, cd)	/	1,68	20,96	18,15
	22	Gyrus frontalis medius, Area 9 (5–6, CD, c)	/	2,39	16,44	6,85

Tabelle 3.10: Fortsetzung Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 27

Patient Nr. 27	Stimulations- punkt	Lokalisation Stimulationspunkt	Reaktion auf DECS	t-Wert	Distanz a	Distanz b
Benennen $p < 0,05$	23	Gyrus frontalis medius, Area 9 (5, D, c)	/	3,8	9,95	-2,11
	24	Gyrus frontalis medius, Area 8 (5, CD, c)	/	1,4	17,68	7,26
	25	Gyrus frontalis medius, Area 8 (5, D, c)	AD	3,58	8,63	2,76
	26	Gyrus frontalis medius, Area 8 (3, D, c)	/	5,18	-2,98	-3,02
	27	Gyrus frontalis medius, Area 6 (4, D, c)	/	3,68	14,01	-2,68
	28	Gyrus frontalis medius, Area 6 (3-4, D, c)	/	3,63	3,76	-2,31
	29	Gyrus frontalis medius, Area 6 (2-3, CD, b)	/	-0,76	10,47	7,54
	30	Gyrus precentralis, Area 4 (3, E1, cd)	/	1,05	9,01	6,46
	A	Gyrus temporalis medius, Area 21 (9, E1, d)	/	-2,12	16,09	12,68
	B	Gyrus precentralis, Area 6 (4-5, E2, d)	AD	6,06	-2,48	-3,85
	C	Gyrus frontalis medius, Area 6 (2-3, D, c)	/	0	4,94	4,94
	D	Gyrus frontalis medius, Area 6 (2, CD, b)	/	0	18,31	14,75
Optimaler Schwellenwert					3,6	

4. Diskussion

Im folgenden Abschnitt werden die Resultate des vorhergehenden Kapitels diskutiert. Dabei werden sowohl die Ausgangsdaten als auch die Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen in Relation zu anderen Validierungsstudien eingeordnet. Im Anschluss werden die fMRT und ihre Validierung in Hinblick auf ihre Fehlerquellen beleuchtet. Einen Ausblick auf die Zukunft dieser Methode bildet den Abschluss dieser Studie.

4.1 Bewertung der Studiendaten

Gerade Untersuchungen, welche die Bearbeitung von Patientendaten erfordern, sind für eine Vielzahl von Fehlern empfänglich und können so zu einer Reduzierung des ursprünglichen Patientenkollektivs führen. Neben der Validierung verschiedener fMRT-Daten sollte diese Arbeit sowohl die besondere Problematik als auch Fehlerquellen solcher Studien aufzeigen. Eine vollständige und unselektierte Darstellung der Ausgangsdaten ist dabei ebenso wichtig wie die Erläuterung des zur weiteren Untersuchung bestimmten Kollektivs.

In Abschnitt 3.1 wurden bereits die Gründe für das Ausscheiden einiger Daten aus den Untersuchungen dieser Arbeit ausgeführt. Neben den Patienten, bei denen aus unterschiedlichen Gründen keine DECS durchgeführt werden konnte, führten technische Probleme wie fMRT-Fehler, Probleme in der Bedienung der Neuro-navigation und Fehler bei der DECS zu einer Dezimierung der validierbaren Datensätze. In Relation zu anderen Studien traten jedoch artifizielle fMRT-Daten hier vergleichsweise selten auf. In der Literatur wird eine Spanne fehlerhafter fMRT-Daten bei Validierungsstudien des Rolandischen Kortexes von 0% (Roux et al. 1999; Yetkin et al. 1997) bis 42% (Pujol et al. 1996) beschrieben. Im Durchschnitt kann dabei von einer Fehlerrate zwischen 10–20% ausgegangen werden (Roux et al. 2001; Schulder et al. 1998; Mueller et al. 1996). Roux et al. (2003) beschrieben bei einer Gruppe von 26 Sprachpatienten 12 (46 %) „Ausscheider“, da diese Patienten u. a. keine Wachoperation wünschten oder bereits präoperativ unter einer Sprachverschlechterung litten. Dies zeigt analog zur vorliegenden Studie, dass gerade im Bereich der

Sprachpatienten viele Faktoren zu einem Ausschluss aus Validierungsstudien führen.

Eingangs wurden bereits verschiedene fMRT-Validierungsstudien des Rolandischen Kortexes beschrieben. Wie auch in der vorliegenden Studie, wurde dabei vorrangig das funktionelle Handareal betrachtet. Obwohl diese Publikationen in ihren Auswertungskriterien sehr heterogen waren, stellten sie doch insgesamt eine gute Übereinstimmung zwischen den untersuchten Methoden heraus. In einer aktuellen Studie von Roessler et al. (2005) beschrieben diese sogar eine 100 %ige Übereinstimmung zwischen beiden Methoden. Der Vergleich mit den hier vorgestellten Ergebnissen zeigt jedoch, wie stark diese Berechnungen vom gewählten Auswertungskriterium einerseits und vom jeweiligen Patienten andererseits abhängig sind. Die visuelle Screenshot-Auswertung in der Gruppe „Motorik“, Abschnitt 3.2, ergab mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 68 % eine durchaus hohe Gültigkeit. Bei Bewertung der Individualdaten von Patient Nr. 4 ergab die visuelle Auswertung sogar eine Sensitivität und Spezifität von 100 %. Der einzige mit der Folge einer Reaktion stimulierte Kortexpunkt lag hier unter 1 cm zu der nächstgelegenen fMRT-Aktivierung, während alle weiteren Punkte > 1 cm zu einer fMRT-Aktivierung entfernt lagen. Patientin Nr. 1 zeigte bei der visuellen Auswertung und auch über alle untersuchten Schwellenwerte hinweg eine Sensitivität von 100 %. Die Spezifität lag jedoch jeweils bei 0 %. Durch eine kritischere Auswertung im letzten Teil konnte hier, bei gleichbleibender Sensitivität von 100 %, die Spezifität auf 50 % gesteigert werden. Das Kriterium mit der höchsten räumlichen Auflösung, nämlich die hier durchgeführte Berechnung der t-Werte, ergäbe sogar eine Sensitivität und Spezifität von 100 %. Wie oben bereits erwähnt, ist dies aber nur theoretisch der Fall, da nicht sicher gesagt werden kann, ob dieser Punkt mit dem höchsten errechneten t-Wert auch der Lage des tatsächlich stimulierten Kortexpunkts entsprach. Insgesamt wurde bei der jeweils niedrigsten Schwelle von $p < 0,05$ für jeden einzelnen Motorikpatienten eine Sensitivität von 100 % errechnet. Die Spezifität lag dann jedoch immer bei 0 %. Ein häufiges Problem bei den Motorikaufgaben ist die oftmals entstehende Aktivierung des sensorischen Kortexes. Bei Durchführung des Motorik-Paradigmas sollten die Patienten das Berühren der Fingerspitzen untereinander vermeiden. Nachdem ein Teil der fMRT-Aktivierung bei Patient Nr. 2 im Bereich des Gyrus postcentralis lag, scheint hier auch ein Fehler in der Ausführung der Aufgabe gelegen zu haben. Wie bereits dargestellt, stimmte auch die im Abschnitt 3.5.1 beschriebene Lokalisation

der Stimulationspunkte nicht mit der Lage auf dem OP-Foto überein. Gerade die Größe der Kraniotomie bei diesem Patienten lässt außerdem einen erhöhten Brain-shift als Ursache für die Lage der postoperativ ausgewerteten Stimulationspunkte vermuten. Somit lag die höchstmögliche Spezifität bei 56 %, während bei diesem Schwellenwert und Auswertungskriterium die Sensitivität mit 23 % sehr niedrig war. Auch bei Patient Nr. 5 ergab die Auswertung von Sensitivität und Spezifität in Abschnitt 3.4 mit 100 % zu 13 % sowie in Abschnitt 3.5 mit 100 % zu 0 % unbefriedigende Ergebnisse.

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Gruppe „Sprache“ sind im Vergleich zu den Resultaten der Motorikpatienten insgesamt deutlich besser. Damit fällt der Vergleich mit anderen Studien zur Bewertung der fMRT-Validität im Bereich menschlicher Sprachareale deutlich leichter. Im Auswertungsteil 3.2 „Feste Schwellenwerte“ konnte für die 5 untersuchten Sprachpatienten eine Sensitivität von 75 % bei einer Spezifität von 68 % errechnet werden. Zwar wurden die funktionellen Aktivierungen in diesem Studienteil bei verschiedenen Schwellenwerten betrachtet, und auch die Bedingungen zur Kontrastbildung waren teilweise unterschiedlich, doch zusammengekommen waren die Ergebnisse damit sogar besser als in anderen Studien. Aufgrund der ähnlichen Aufgabenstellung lassen sich die Ergebnisse von Roux et al. (2003) jedoch am besten mit den hier vorgestellten Ergebnissen vergleichen. Im Aufgabenteil 3.4.2 konnte z. B. bei dem Schwellenwert p3 und Kombination der Benenn- und Generieraufgabe für Patientin Nr. 23 eine Sensitivität von 80 % bei einer Spezifität von immerhin 67 % berechnet werden. Bei der Benennaufgabe konnte sogar eine maximale Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 74 % für Patient Nr. 27 bzw. eine Sensitivität von 60 % bei einer Spezifität von 60 % für Patientin Nr. 24 berechnet werden. Eine Erhöhung der Auswertungskriterien auf die Konditionen im letzten Teil führte dann jedoch zu einer Reduktion der Sensitivität zu Spezifität von 67 % zu 85 % (Patient Nr. 27).

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass Sensitivität und Spezifität der fMRT abhängig vom Schwellenwert der funktionellen Aktivität sind. Zusätzlich zeigen die vorgestellten Daten, dass der Schwellenwert, welcher mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität eine kortikale Aktivität reflektiert, zwischen unterschiedlichen Personen variieren kann. Somit sollte zur Interpretation bzw. zur Verwendung von fMRT-Daten intraoperativ grundsätzlich ein patientenindividueller Schwellenwert ausgewählt werden.

Darüber hinaus weisen die Ergebnisse darauf hin, dass eine höchst präzise Auswertung der fMRT-Daten, wie im Auswertungsteil der t-Wert-Berechnungen durchgeführt, in wenigen Fällen tatsächlich zu einer erhöhten Sensitivität und Spezifität der fMRT führt. In der Mehrzahl der Fälle führte diese Berechnung jedoch nicht zu einer Verbesserung der Validität. Unregelmäßigkeiten wie der bereits erwähnte Brainshift und andere im Folgenden diskutierte Fehler führen zu einer Lageabweichung der berechneten Daten, so dass eine mathematische Auswertung wie im vorliegenden Fall nur unter Vorbehalt durchzuführen ist. So ist diese Form der Auswertung so lange nicht in die Praxis zu übertragen, solange die exakte Lage der Stimulationspunkte nicht bekannt ist.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Gruppen als auch die große Streuung innerhalb der Gruppe „Motorik“ zeigen, dass sich die hier vorgestellten Resultate auf ein zu kleines Kollektiv beziehen. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig, um die Validität der fMRT genauer beleuchten zu können.

4.2 Fehlerquellen der fMRT und ihrer Validierung

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Methoden, welche zum Mappen kortikaler Funktionen entwickelt wurden. Gerade die Fortschritte in der onkologischen Neurochirurgie fordern Techniken, die es ermöglichen, einerseits eine maximale Resektion von Tumoranteilen zu erreichen, gleichzeitig aber einen vollständigen Erhalt wichtiger Funktionen wie Sprache und Motorik zu garantieren. Seit 1930 ist die DECS der Goldstandard im Kartieren von Kortexarealen (Penfield and Boldrey 1937). Doch wie bereits angesprochen, hat auch diese Methode gewisse Grenzen. Ein Problem stellt nach wie vor das mögliche Auslösen von epileptischen Anfällen dar. Gerade die Stimulation mit höheren Stromstärken wie bei der Motorkortex-Stimulation ist potenziell epileptogen. Auch ist nicht endgültig geklärt, wie groß ein mittels DECS aktiviertes Areal ist. Die Annahmen schwanken hier zwischen 5–10 mm (Haglund et al. 1993). Die größte Einschränkung erfährt diese Methode jedoch vermutlich bei der Darstellung von sprachrelevanten Kortexarealen. Wie hier schon ausführlich dargestellt, müssen die Patienten bei der DECS wach sein, um zeitgleich Sprachaufgaben auszuführen. Aufgrund der damit häufig einhergehenden psychi-

schen Belastung kann dieses Verfahren nur bei ausgewählten Patienten durchgeführt werden. Auch muss die perioperative Anspannung der Patienten durch ein speziell ausgebildetes Team, welches versiert mit dem gesamten Ablauf des Verfahrens ist, abgefangen werden. Ferner ist auch die DECS mit einer gewissen Fehler-rate behaftet und stellt ebenfalls keine 100 %ig valide Methode dar. Roessler et al. (2005) beschrieben, dass von ursprünglich 22 Patienten 3 Patienten aufgrund technischer Probleme der DECS und weitere 2 Patienten, da sie keine Reaktionen unter DECS zeigten, aus ihrer Studie ausgeschlossen werden mussten. Rutten et al. (2002) beschrieben bei ihrem Kollektiv von 13 Sprachpatienten eine unmögliche DECS bei 2 Patienten und eine DECS ohne Reaktion bei 3 Patienten. In beiden Gruppen litten die Patienten, die ohne Reaktion kortikal stimuliert wurden, postoperativ unter funktionellen Störungen. Shinoura et al. (2005) proklamierten sogar eine Überlegenheit der fMRT gegenüber der DECS bei der Detektion von motorischen Kortexarealen in unmittelbarer Nachbarschaft zu Hirntumoren. Diese Erkenntnisse werden durch die Beschreibungen von Haglund et al. (1994) bestätigt, in denen sie bereits 1994 von 2 Patienten mit postoperativen Sprachstörungen berichteten, die zuvor keine Reaktionen unter DECS des resizierten Areals zeigten. In einer von Sanai et al. (2008) veröffentlichten Arbeit traten nach Gliomresektionen unter DECS bei 14 % der Patienten postoperativ neue Sprachstörungen auf. Auch Ojemann et al. (1989) zeigten, dass die Resektion von Kortexarealen, die keine Sprachstörungen während der DECS auslösen, postoperativ Sprachstörungen verursachen können. All dies und vor allem die Invasivität der DECS führten zu dem Wunsch, andere Methoden des kortikalen Mappings zu entwickeln.

Prinzipiell ist die funktionelle Kernspintomographie eine Methode mit vielen Vorzügen. Tharin and Golby (2007) verglichen verschiedene Methoden des kortikalen Mappings und zeigten, dass sich die fMRT besonders durch eine geringe Invasivität und eine hohe örtliche Auflösung von anderen Methoden abhebt. Der wohl bedeutendste Vorteil ist jedoch die Möglichkeit, zumindest theoretisch alle Hirnleistungen zu lokalisieren. Gleichzeitig stellt die fMRT aber auch eine gegenüber Störfaktoren sehr sensible Untersuchung dar. So ist der Erfolg der Untersuchung maßgeblich von der Mitarbeit der Probanden bzw. Patienten abhängig. Einerseits ist es absolut notwendig, dass sich die untersuchte Person während der Messung im Scanner nicht bewegt, andererseits ist auch die Mitarbeit bei den Aufgaben essenziell. Somit dürfen die Aufgaben nicht zu komplex sein, und es sollten nicht zu viele Aufgaben

kombiniert werden, um eine Verwechslung und somit eine fehlerhafte Ausführung zu vermeiden. Auch bei Motorikaufgaben führt die Art und Weise der Durchführung zu verschiedenen Ergebnissen. So zeigten Roux et al. (2001) einen Zusammenhang zwischen der Frequenz und auch der Kraft, mit der eine Motorikaufgabe durchgeführt wurde, und der Höhe des BOLD-Signals. Folglich ist die fMRT-Aktivität bei Bewegung von paretischen Extremitäten geringer als die bei gesunden.

Bei der Lokalisation von kortikalen Sprachfunktionen kommt zusätzlich der Art der Sprachaufgabe eine entscheidende Bedeutung zu. So sollten Untersuchungen, die eine verbale Äußerung in der aktiven Phase erfordern, auch dann Mundbewegungen in der Kontrollbedingung enthalten, wenn die Aktivierung in sprechmotorischen Arealen vermieden werden soll. Umgekehrt erfordern fMRT-Daten, die bei einer intraoperativen Resektion im Bereich sprechmotorischer Kortexareale genutzt werden, z. B. eine laute Benennleistung während der aktiven Bedingung des fMRT Paradigmas (Petrovich et al. 2005). In einer weiteren Publikation stellte die Arbeitsgruppe um Petrovich die Überlegenheit von Generierungsaufgaben bei der Identifikation von Spracharealen heraus, indem hierdurch die höchste Konstanz funktioneller Aktivierungen in Relation zu anderen Aufgaben erreicht wurden (Ruff et al. 2008). Ganz entscheidend für die Interpretation von funktionell aktivierten Kortexarealen ist jedoch die Tatsache, dass unabhängig von den beschriebenen Ausgangsbedingungen die Ergebnisse lediglich statistische Wahrscheinlichkeiten reflektieren. Das heißt, dass die Resultate der fMRT letztlich nur statistische Werte sind und, wie bereits ausführlich dargestellt, von den gewählten p- oder t-Schwellenwerten abhängig sind. Als weitere beeinflussende Faktoren sind damit auch die Scannerparameter (Schichtdicke, Bildzahl, Magnetfeld-Konstanz etc.) zu nennen, die letztendlich in der Sequenz festgelegt sind. Während in den meisten Fällen wie auch hier eine EPI-Sequenz verwendet wird, so beschrieben Rutten et al. (2002) die Anwendung einer in ihren Augen besseren PRESTO-Sequenz. Auch die Auswertung, in dieser Studie mittels SPM 99 durchgeführt, hat naturgemäß Einfluss auf die Ergebnisse. So kommt der Voxelgröße, aber auch der Frage, ob eine Bewegungskorrektur oder eine Datennormalisierung durchgeführt wurde, eine Bedeutung zu. All diese Faktoren haben Einfluss auf das errechnete funktionelle Kortexareal. Dies erklärt auch die insgesamt geringe Reliabilität, die sowohl für Motorik-fMRT- als auch für Sprach-fMRT-Studien berechnet wurden. So wurden Reliabilitätskoeffizienten in Motorikstudien für das Handareal zwischen 62 % und 78 % berechnet (Havel et al.

2006). In Sprachstudien waren die Ergebnisse zwar sehr abhängig von der kortikalen Lokalisation wie auch von der gewählten Aufgabe, lagen aber insgesamt deutlich unter den Ergebnissen der Motorikstudien (Rau et al. 2007). In Bezug auf das mittels fMRT errechnete funktionelle Areal lässt sich somit abschließend sagen, dass die Validität einer Methode naturgemäß immer niedriger als ihre Reliabilität ist. Ein weiterer die Validität mindernder Umstand ist u. a. der Schritt der Datenfusionierung bzw. Korregistrierung. Hierbei entsteht durch Streckung, Stauchung oder Drehen eine Überlagerung zwischen den EPI-Bildern mit der Patientenanatomie. Softwareabhängig, aber auch je nach Patienten, können hier Abweichungen bis zu mehreren Millimetern entstehen. Ein weiterer entscheidender Punkt, der zu größeren räumlichen Verlagerungen innerhalb von Validierungsstudien führt, ist die intraoperative Patientenregistrierung. Während bei der hier verwendeten Neuro-navigation Vektorenabweichungen von bis zu 5 mm toleriert werden, können zusätzlich nach der Registrierung und z. B. während der Trepanation weitere Bewegungen des Patientenkopfs auftreten, die nicht erfasst werden. Bei den Motorikpatienten, die innerhalb einer Mayfieldklemme fixiert wurden, ist diese Fehlerquelle weitaus geringer als bei den Sprachpatienten, bei denen theoretisch intraoperativ eine freie Kopfbewegung möglich ist. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Möglichkeit eines am Patientenkopf fixierten Markers (Navigationsstern) untersucht, der es ermöglichte, auch intraoperativ eine ständige Abgleichung der Kopf Lage mit den Neuronavigationsdaten durchzuführen. Obwohl dies aufgrund der niedrigen Patientenakzeptanz nicht weiterverfolgt werden konnte, so zeigten u. a. Suess et al. (2007) durch die Weiterentwicklung dieser Methode die Chance, ein ähnliches Instrument in Zukunft zu etablieren. Das größte Problem beim Vergleich der fMRT-Daten mit den Ergebnissen der DECS ist sicherlich der Brainshift. Die fMRT-Daten beziehen sich zu einem gewissen Teil auf eine andere Anatomie als die mittels DECS produzierten Daten. Selbst wenn die direkt elektrokortikal stimulierten Punkte unmittelbar in die Neuronavigation und damit in die fMRT-Daten übertragen werden, so ist die Lage der Gehirnbereiche, auf die sich die DECS bezieht, unterschiedlich zu der Ausgangsanatomie. Die Berechnungen des Brainshifts ergaben je nach Autoren Werte zwischen 6,1 (Reinges et al. 2004) und 24 mm (Hastreiter et al. 2004). Neben der Lagerung des Patienten und damit der unterschiedlich wirkenden Erdgravitation spielen auch die Größe der Kraniotomie sowie der unterschiedlich hohe Hirndruck eine Rolle bei Berechnung des Brainshifts. Dieses Problem wird von den

verschiedenen Autoren unterschiedlich angegangen. Eine weitverbreitete Methode ist das Zusammenführen von den intraoperativ fotografierten Stimulationspunkten mit den fMRT-Daten in Form von Oberflächenrekonstruktionen. Anhand derer werden dann die Validierungsberechnungen durchgeführt, und dem Brainshift kommt somit keinerlei Bedeutung mehr zu. Auch bei dem hier verwandten Ansatz wurde der Brainshift nicht herausgerechnet. Eine grob vereinfachende Virtualisierung der Daten wurde jedoch ebenfalls vermieden. Letztendlich kann man den Brainshift nur exakt ermitteln und folglich auch aus den Daten herausrechnen, wenn man sich zusätzlich der Methode des Intraoperativen Kernspins (IOMRT) bedient (Schulder et al. 2003).

4.3 Konklusion

Aufgrund der berechneten Validitäten sowohl für Sprach- als auch für Motorikpatienten ist zu bezweifeln, dass die funktionelle Kernspintomographie jemals den heutigen Stellenwert der DECS einnehmen kann. Das führende Problem stellen Kortexareale dar, welche in der fMRT als funktionslos abgebildet werden, in der Realität jedoch für bestimmte Hirnleistungen erforderlich sind. Eine Verletzung solcher „falsch negativen“ Areale hätte dann, im Rahmen einer Hirntumorresektion, schwerwiegende Funktionsverluste zur Folge. Zweifellos führen auch die Fortschritte in der Technik der Magnetresonanztomographie mit immer höheren Magnetstärken von aktuell bis zu 7 Tesla zu einer Optimierung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und damit auch zu insgesamt besseren Ergebnissen. Auch die Kombination von mehreren verschiedenen fMRT-Aufgaben, gerade bei der Lokalisation von Spracharealen, scheint potenziell eine gute Möglichkeit, die fMRT-Validität zu erhöhen. Letztendlich führen jedoch die großen infrastrukturellen Anforderungen sowie die damit verbundenen technischen Schwierigkeiten zu einer höheren Fehleranfälligkeit der fMRT in Relation zur DECS. Somit bleibt die DECS gegenwärtig der Goldstandard zur Darstellung funktioneller Hirnkortexareale, da diese Methode trotz der höheren Invasivität eine größere Genauigkeit und insbesondere Verlässlichkeit als die funktionelle MRT aufweist. Allerdings kann eine präoperative fMRT-Untersuchung helfen, die Patienten zu selektieren, deren Läsionen in der Nähe funktionell wichtiger Areale liegen und bei denen eine intraoperative DECS aus diesem Grund notwendig erscheint.

5. Zusammenfassung

Neben der wissenschaftlichen Nutzung der fMRT zur Lokalisation verschiedener Hirnleistungen wird diese gegenwärtig auch zur Planung von operativen Zugängen in der Neurochirurgie eingesetzt. Mit Hilfe dieser nicht invasiven Methode können funktionell wichtige Kortexareale und deren räumliche Beziehung zu pathologischen Hirnprozessen bereits präoperativ visualisiert werden. Der routinemäßige Einsatz der fMRT zur prä- und intraoperativen Differenzierung zwischen funktionell bedeutenden und funktionslosen Kortexarealen erfordert jedoch die Kenntnis über die Validität dieser Methode. Bislang existieren nur wenige Arbeiten zur Validität von fMRT-Daten. Diese zeichnen sich häufig durch ein geringes Patientenkollektiv und eine sehr heterogene Datenauswertung aus.

Die vorliegende Arbeit vergleicht fMRT-Daten von Motorik und Sprache mit dem Goldstandard des kortikalen Mapping, der DECS. Dabei wurden die funktionell aktivierte Kortexareale von 5 Patienten einer Sprach- und 12 Patienten einer Motorik-aufgabe untersucht. Unter Verwendung verschiedener Auswertungskriterien konnten somit die zwei unterschiedlichen Patientengruppen und auch die Individualdaten einiger dieser Patienten bezüglich Sensitivität und Spezifität der fMRT dargestellt werden. Die Besonderheit dieser Arbeit war die schwellenwertabhängige Auswertung der generierten fMRT-Daten. Anhand von insgesamt 51 Patientendaten wurden ferner die Schwierigkeiten von fMRT-Validierungsstudien als auch insbesondere die Fehlerquellen solcher Untersuchungen beleuchtet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen neben einem deutlichen Unterschied zwischen den Sensitivitäten und Spezifitäten der untersuchten Hirnfunktionen die ausgeprägte Schwellenwertabhängigkeit von fMRT-Daten. So konnten starke Unterschiede zwischen den berechneten Sensitivitäten und Spezifitäten der Gruppe „Motorik“ herausgestellt werden, während diese in der Gruppe „Sprache“ insgesamt weniger divergent ausfielen. Dies lag jedoch nicht an den fMRT-Aufgaben, sondern vielmehr an den unterschiedlichen Fehlerquellen der fMRT, die im Bereich der Motorik, häufiger zu einer reduzierten Gültigkeit führten. Vor diesem Hintergrund ist auch ein Vergleich der fMRT-Signalintensitäten zwischen verschiedenen Kortexpunkten, wie in dieser Arbeit gesehen, nur unter Vorbehalt durchzuführen. Einer der bedeutendsten Störfaktoren bei der Validierung von fMRT-Daten mittels DECS ist der intraoperative Brainshift. Patientendaten der fMRT beziehen sich im Allgemeinen

auf die anatomischen Verhältnisse vor einer Operation. Erfolgt im Rahmen einer Operation eine elektrokortikale Stimulation, so ist die zugrundeliegende Anatomie different von der der fMRT-Daten, da sich das Gehirn während einer Operation aufgrund unterschiedlich wirkender Einflüsse (Erdgravitation, Hirndruck u. a.) verschiebt. Dieser Brainshift konnte bislang nur ungenau quantifiziert werden, weswegen eine Korrektur des Brainshift in fMRT-Validierungsstudien gegenwärtig nur annäherungsweise möglich ist.

6. Literaturverzeichnis

- Bandettini, P. A., E. C. Wong, et al. (1992). „Time course EPI of human brain function during task activation.“ Magnetic Resonance in Medicine **25**: 390–397.
- Beisteiner, R., R. Lanzenberger, et al. (2000). „Improvement of presurgical patient evaluation by generation of functional magnetic resonance risk maps.“ Neuroscience Letters **290**: 13–16.
- Brannen, J. H., B. Badie, et al. (2001). „Reliability of functional MR imaging with word-generation tasks for mapping Broca's area.“ American Journal of Neuroradiology **22**: 1711–1718.
- Broca, P. P. (1861). „Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d’une observation d’aphémie (perte de la parole).“ Bulletins de la Société Anatomique de Paris **36**: 330–357.
- Brodmann, K. (1909). „Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.“ Johann Ambrosius Barth Verlag. Leipzig.
- Fernandez, G., K. Specht, et al. (2003). „Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI.“ Neurology **60**: 969–975.
- FitzGerald, D. B., G. R. Cosgrove, et al. (1997). „Location of Language in the Cortex: A Comparison between Functional MR Imaging and Electrocortical Stimulation.“ American Journal of Neuroradiology **18**: 1529–1539.
- Haglund, M. M., M. S. Berger, et al. (1994). „Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas.“ Neurosurgery **34**: 567–576.
- Haglund, M. M., G. A. Ojemann, et al. (1993). „Optical imaging of bipolar cortical stimulation.“ Journal of Neurosurgery **78**: 785–793.

- Hastreiter, P., C. Rezk-Salama, et al. (2004). „Strategies for brain shift evaluation.“ Medical Image Analysis **8**: 447–464.
- Havel, P., B. Braun, et al. (2006). „Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study.“ Journal of Neurology **253**: 471–476.
- Jack, C. R., R. M. Thompson, et al. (1994). „Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping.“ Radiology **190**: 85–92.
- Kandel, E. R., J. H. Schwartz, et al. (2000). „Principles of Neural Science.“ McGraw-Hill. New York.
- Krings, T., M. Schreckenberger, et al. (2001). „Metabolic and electrophysiological validation of functional MRI.“ Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **71**: 762–771.
- Krings, T., M. Schreckenberger, et al. (2002). „Functional MRI and 18F FDG-Positron Emission Tomography for Presurgical Planning: Comparison with Electrical Cortical Stimulation.“ Acta Neurochirurgica **144**: 889–899.
- Lehericy, S., H. Duffau, et al. (2000). „Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors.“ Journal of Neurosurgery **92**: 589–598.
- Love, R. J., W. G. Webb (1992). „Neurology for the Speech-Language Pathologist.“ Butterworth-Heinemann
- Majos, A., K. Tybor, et al. (2005). „Cortical mapping by functional magnetic resonance imaging in patients with brain tumors.“ European Radiology **15**: 1148–1158.
- Mattay, V. S., J. A. Frank, et al. (1996). „Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging.“ Radiology **201**: 399–404.
- Mueller, W. M., F. Z. Yetkin, et al. (1996). „Functional Magnetic Resonance Imaging Mapping of the Motor Cortex in Patients with Cerebral Tumors.“ Neurosurgery **39**: 515–520.
- Ogawa, S., T. M. Lee, et al. (1990). „Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.“ Proceedings of the National Academy of Sciences USA **87**: 9868–9872.
- Ojemann, G., J. Ojemann, et al. (1989). „Cortical language localization in left, dominant hemisphere.“ Journal of Neurosurgery **71**: 316–326.
- Oldfield, R. (1971). „The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory.“ Neuropsychologia **9**: 97–113.

- Penfield, W. and E. Boldrey (1937). „Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of man as studied by Electrical Stimulation.“ Brain: A Journal of Neurology **60**: 389–443.
- Petrovich, N., A. I. Holodny, et al. (2005). „Discordance between functional magnetic resonance imaging during silent speech tasks and intraoperative speech arrest.“ Journal of Neurosurgery **103**: 267–275.
- Pouratian, N., S. Y. Bookheimer, et al. (2002). „Utility of preoperative functional magnetic resonance imaging for identifying language cortices in patients with vascular malformations.“ Journal of Neurosurgery **97**: 21–32.
- Pujol, J., G. Conesa, et al. (1998). „Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus.“ Journal of Neurosurgery **88**: 863–869.
- Pujol, J., G. Conesa, et al. (1996). „Presurgical identification of the primary sensorimotor cortex by functional magnetic resonance imaging.“ Journal of Neurosurgery **84**: 7–13.
- Rau, S., G. Fesl, et al. (2007). „Reproducibility of activations in Broca area with two language tasks: a functional MR imaging study.“ American Journal of Neuroradiology **28**: 1346–1353.
- Reinges, M. H., H. H. Nguyen, et al. (2004). „Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: Limits of conventional neuronavigation.“ Acta Neurochirurgica **146**: 369–377.
- Roessler, K., M. Donat, et al. (2005). „Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome.“ Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **76**: 1152–1157.
- Roux, F. E., K. Boulanouar, et al. (2003). „Language Functional Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Assessment of Language Areas: Correlation with Direct Cortical Stimulation.“ Neurosurgery **52**: 1335–1345.
- Roux, F. E., K. Boulanouar, et al. (1999). „Usefulness of Motor Functional MRI Correlated to Cortical Mapping in Rolandic Low-Grade Astrocytomas.“ Acta Neurochirurgica **141**: 71–79.
- Roux, F. E., D. Ibarrola, et al. (2001). „Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system.“ Neurosurgery **49**: 1145–1156.
- Ruff, I. M., N. M. Petrovich Brennan, et al. (2008). „Assessment of the Language Laterality Index in Patients with Brain Tumor Using Functional MR Imaging: Effects of Thresholding, Task Selection, and Prior Surgery.“ American Journal of Neuroradiology **29**: 528–535.

- Rutten, G. J. M., N. F. Ramsey, et al. (2002). „Development of a Functional Magnetic Resonance Imaging Protocol for Intraoperative Localization of Critical Temporoparietal Language Areas.“ Annals of Neurology **51**: 350–360.
- Sanai, N., Z. Mirzadeh, et al. (2008). „Functional Outcome after Language Mapping for Glioma Resction.“ The New England Journal of Medicine **358**: 18–27.
- Schulder, M., H. Azmi, et al. (2003). „Functional magnetic resonance imaging in a low-field intraoperative scanner.“ Stereotactic and Functional Neurosurgery **80**: 125–131.
- Schulder, M., J. A. Maldjian, et al. (1998). „Functional image-guided surgery of intracranial tumours located in or near the sensorimotor cortex.“ Journal of Neurosurgery **89**: 412–418.
- Seghier, M. L., F. Lazeyras et al. (2008). „Group analysis and the subject factor in functional magnetic resonance imaging: analysis of fifty right-handed healthy subjects in a semantic language task.“ Human Brain Mapping **29**: 461–477.
- Shinoura, N., R. Yamada, et al. (2005). „Intraoperative Cortical Mapping Has Low Sensitivity for the Detection of Motor Function in Proximity to a Tumor in the Primary Motor Area.“ Stereotactic and Functional Neurosurgery **83**: 135–141.
- Suess, O., T. Picht, et al. (2007). „Neuronavigation without rigid pin fixation of the head in left frontotemporal tumor surgery with intraoperative speech mapping.“ Neurosurgery **60**: 330–338.
- Talairach, J. and P. Tournoux (1988). „Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging.“ Thieme Medical Publishers, New York.
- Tharin, S. and A. Golby (2007). „Functional brain mapping and its applications to neurosurgery.“ Neurosurgery **60**: 185–201.
- Yetkin, F. Z., T. L. McAuliffe, et al. (1996). „Test-Retest precision of functional MR in sensory and motor task activation.“ American Journal of Neuroradiology **17**: 95–98.
- Yetkin, F. Z., Mueller, et al. (1997). „Functional MR Activation Correlated with Intraoperative Cortical Mapping.“ American Journal of Neuroradiology **18**: 1311–1315.
- Yousry, T. A., U. D. Schmid, et al. (1995). „Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery.“ Radiology **195**: 23–29.

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Patienten der Gruppe „Motorik“	21
Tabelle 2.2:	Patienten der Gruppe „Sprache“	22
Tabelle 2.3:	Erläuterung Sensitivität/Spezifität	34
Tabelle 3.1:	Feste Schwellenwerte	39
Tabelle 3.2:	Validierungsebenen	40
Tabelle 3.3:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 1	57
Tabelle 3.4:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 2	58
Tabelle 3.5:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 3	59
Tabelle 3.6:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 5	60
Tabelle 3.7:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 23	61
Tabelle 3.8:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 24	62
Tabelle 3.9:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patientin Nr. 25	63
Tabelle 3.10:	Auswertung einzelner Stimulationspunkte, Patient Nr. 27	64

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Brodmann-Areale	9
Abbildung 1.2:	Homunculus nach Penfield	10
Abbildung 1.3:	Broca- und Wernicke-Areal	11
Abbildung 2.1:	Schwellenwertabhängige Auswertung	35
Abbildung 2.2:	Distanzmessung	37
Abbildung 3.1:	OP-Foto und Screenshot, Patientin Nr. 1	41
Abbildung 3.2:	OP-Foto und Screenshot-Ausschnitte, Patient Nr. 2	42
Abbildung 3.3:	Screenshot-Ausschnitte, Patient Nr. 3	43
Abbildung 3.4:	OP-Foto und Screenshot-Ausschnitt, Patient Nr. 4	44
Abbildung 3.5:	OP-Foto und Screenshot-Ausschnitt, Patient Nr. 5	45
Abbildung 3.6:	OP-Foto und Screenshot, Patientin Nr. 23	46
Abbildung 3.7:	OP-Foto und Screenshot-Ausschnitte, Patientin Nr. 24	47
Abbildung 3.8:	OP-Foto und Screenshot-Ausschnitte, Patientin Nr. 25	48
Abbildung 3.9:	Screenshot-Ausschnitte, Patient Nr. 26	49
Abbildung 3.10:	Screenshot, Patient Nr. 27	50
Abbildung 3.11:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 1	51
Abbildung 3.12:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 2	52
Abbildung 3.13:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 3	52

Abbildung 3.14:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 5	53
Abbildung 3.15:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 23	53
Abbildung 3.16:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 24	54
Abbildung 3.17:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patientin Nr. 25	55
Abbildung 3.18:	Schwellenabhängige Sensitivität und Spezifität, Patient Nr. 27	55

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Michael Patrick Meier
Geburtsdatum: 22. Februar 1977, Göttingen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch/französisch

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit Juli 2007: Assistenzarzt an der Klinik für Neurochirurgie
Klinikum München-Bogenhausen

STUDIUM

April 1999 – Nov. 2006 Studium der Humanmedizin (Approbation Dez. 2006)
April 2003 – Nov. 2006 Zweiter und Dritter Klinischer Studienabschnitt
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nov. 2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Sept. 2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Sept. 2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1999 – April 2003 Vorklinischer und Erster Klinischer Studienabschnitt
Philipps-Universität Marburg
März 2002 Ärztliche Vorprüfung
Okt. 1998 – März 1999 Diplomstudium Biologie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen

ZIVILDIENTST

Aug. 1997 – Aug. 1998 Kreiskrankenhaus Hellersen, Lüdenscheid

SCHULBILDUNG

Juni 1997 Allgemeine Hochschulreife
Anne-Frank-Gymnasium, Halver

München, Mai 2009